

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):

Secukinumab (neues Anwendungsgebiet:
Hidradenitis suppurativa (Acne inversa))

Vom 7. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	33

5.2	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Falk G. Bechara; Leitender Arzt Abteilung für Dermatochirurgie, Ruhr-Universität Bochum.....	40
5.3	Stellungnahme: UCB Pharma GmbH.....	47
5.4	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	53
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	61
5.6	Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Hautnetz Deutschland e.V.	65
D.	Anlagen	77
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	77
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84

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

Der Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Mai 2023 hat Secukinumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 5. Juni 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2

der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Secukinumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2023 auf den Internetseiten des G-BA (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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 Secukinumab (Cosentyx) gemäß Fachinformation

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab

- Adalimumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs.3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zur Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen, neben dem zu bewertenden Wirkstoff Secukinumab, nur der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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.

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen, ist neben dem hier betrachteten Secukinumab nur der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab zugelassen. Gemäß der Leitlinie der British Association of Dermatologists¹ sowie des systematischen Reviews der HS Alliance Working Group² wird übereinstimmend nach Versagen konventioneller systemischer Therapien für diese Patientenpopulation die Anwendung des Biologikums Adalimumab empfohlen. Demzufolge wurde für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen, Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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.

1 Ingram et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. Br J Dermatol, 180: 1009-1017; URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bjd.17537>

2 Zouboulis et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jan;33(1):19-31; URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jdv.15233>

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen, ist der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab vor. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt. Es liegen demnach keine für die Nutzenbewertung von Secukinumab relevanten Daten vor.

Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die Zulassungsstudien CAIN457M2301 und CAIN457M2302. Es handelt sich hierbei um doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studien, in denen die Wirkung von Secukinumab gegenüber Placebo in der oben genannten Patientenpopulation über einen Zeitraum von 16 Wochen untersucht wurde.

In der Gesamtschau liegen daher keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten, die einen Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, vor. Der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Secukinumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Adalimumab bestimmt.

Für die zu betrachtende Zielpopulation liegen keine vergleichenden Daten von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In den Zulassungsstudien CAIN457M2301 und CAIN457M2302 wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. Aus diesen Studien lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt

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 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese sind jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus unklaren Operationalisierungen hinsichtlich einiger Zwischenschritte in der Ermittlung der Patientenzahlen. Insbesondere sind die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Therapieansprechen auf die Zielpopulation fraglich sowie Abgrenzungen zwischen Therapielinien unklar.

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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab ist durch in der Therapie mit Hidradenitis suppurativa erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

2.4 Therapiekosten

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

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	kontinuierlich; 1 x alle 14 Tage oder 1 x monatlich	12,0 – 26,1	1	12,0 – 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	kontinuierlich; 1 x alle 7 Tage oder 1 x alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	300 mg	1 x 300 mg oder 2 x 150 mg	1 x 300 mg oder 2 x 150 mg	12,0 – 26,1	12,0 x 300 mg oder 24,0 x 150 mg – 26,1 x 300 mg oder 52,2 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	40 mg – 80 mg	40 mg – 80 mg	1 x 40 mg – 1 x 80 mg	26,1 – 52,1	52,1 x 40 mg – 26,1 x 80 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab 150 mg	6 ILO	4 654,03 €	2,00 €	187,50 €	4 464,53 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	4 654,03 €	2,00 €	187,50 €	4 464,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ³	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Adalimumab 80 mg ³	3 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung in einem Fertigpen					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 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.

³ Festbetrag

Diagnostik auf Tuberkulose

Für den Wirkstoff Adalimumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁴. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient / Patientin pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,78 €	16,78 €
Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁵	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

⁴ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“

http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient / Patientin pro Jahr
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁶	1	89,50 €	89,50 €

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

⁶ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäure-analoga möglich.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Secukinumab (Cosentyx); Cosentyx 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Cosentyx 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Stand: Mai 2023

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 8. Oktober 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 5. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Juni 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 Secukinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Oktober 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 28. November 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Oktober 2023 14. November 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. Dezember 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)

Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa (Acne inversa))

Vom 7. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 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 16. November 2023 (BAnz AT 03.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 5. Januar 2023 nach Nr. 5 (BAnz AT 15.02.2023 B4) folgende Angaben angefügt:

Secukinumab

Beschluss vom: 7. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2023
BAnz AT 16.01.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Dezember 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Es liegen keine Daten vor.

⁷Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-51), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine 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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

ca. 4 800–6 400 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab ist durch in der Therapie mit Hidradenitis suppurativa erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	17 858,12 € - 38 841,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	22 825,27 € - 22 869,08 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	23 006,45 € - 23 050,26 €

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

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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 7. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 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 Dienstag, 16. Januar 2024
BAnz AT 16.01.2024 B2
Seite 1 von 3

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)
Secukinumab
(neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa [Acne inversa])**

Vom 7. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 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 16. November 2023 (BAnz AT 03.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 5. Januar 2023 (BAnz AT 15.02.2023 B4) nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Secukinumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Dezember 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Es liegen keine Daten vor.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-51), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine 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 beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

ca. 4 800 bis 6 400 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab ist durch in der Therapie mit Hidradenitis suppurativa erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	17 858,12 € – 38 841,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	22 825,27 € – 22 869,08 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	23 006,45 € – 23 050,26 €

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

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags 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 7. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Secukinumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter 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 Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)) - Gemei



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa (Acne inversa))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Secukinumab
- **Handelsname:** Cosentyx
- **Therapeutisches Gebiet:** Hidradenitis suppurativa (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-06-15-D-942)

Modul 1

(PDF 351,73 kB)

Modul 2

(PDF 584,39 kB)

Modul 3H

(PDF 1,25 MB)

Modul 4H

(PDF 837,82 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,61 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Secukinumab (Cosentyx)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/962/>

15.09.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)) - Gemei Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (HS), die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab:

- Adalimumab

Stand der Information: Oktober 2019

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 15.09.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 484,02 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 138,14 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2023
 - Mündliche Anhörung: 23.10.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2023 **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 37,34 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 **06.10.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Secukinumab - 2023-06-15-D-942*). 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 23.10.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2023 unter 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: Anfang Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Oktober 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	06.10.2023
Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. Bechara)	06.10.2023
UCB Pharma GmbH	29.09.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	05.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2023
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Hautnetz Deutschland e.V. (Prof. Dr. Augustin, Dr. von Kiedrowski)	06.10.2023

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
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Gartner-Freyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Biermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Bickel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Nguyen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. Bechara)						
Hr. Prof. Bechara	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
UCB Pharma GmbH						
Fr. Schlueter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dehmlow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Jumpertz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Rothenbacher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Hautnetz Deutschland e.V. (Prof. Dr. Augustin, Dr. von Kiedrowski)						
Hr. Prof. Dr. Augustin	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Dr. von Kiedrowski	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	06.10.2023
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Seit dem 26. Mai 2023 ist Secukinumab mit dem Handelsnamen Cosentyx® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, zugelassen.

Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat am 05. Juni 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab für die oben genannten Indikation eingereicht. Am 15. Juni 2023 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 15. September 2023 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Projekt A23-51 als Bericht Nr. 1630 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Novartis nimmt als der für Cosentyx® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

1. Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation
2. Patienten mit systemischer HS-Therapie
3. Zusammensetzung der Zielpopulation
4. Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.</i>	
<p>Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG schreibt in der Dossierbewertung, dass die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Herleitung mit Unsicherheit behaftet ist.</p> <p>Novartis kann diese Einschätzung nachvollziehen und stimmt zu, dass die im Dossier hergeleitete Zielpopulation mit gewissen Unsicherheiten verbunden ist, die sich methodisch jedoch nicht vermeiden lassen. Um diese Unsicherheiten zu berücksichtigen, wurde daher eine Spanne für die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation angegeben.</p> <p>Novartis möchte anmerken, dass die vom IQWiG erwähnten Unsicherheiten vor allem durch allgemeine Limitationen und Datenlücken bedingt sind, die generell im Zusammenhang mit GKV-Routinedatenanalysen auftreten. Vor diesem Hintergrund ist aus Sicht von Novartis die im Dossier gewählte Herangehensweise sachgerecht. Die angegebene Spanne ist somit eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese sind jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus unklaren Operationalisierungen hinsichtlich einiger Zwischenschritte in der Ermittlung der Patientenzahlen. Insbesondere sind die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Therapieansprechen auf die Zielpopulation fraglich sowie Abgrenzungen zwischen Therapielinien unklar.</p>
<p>Patienten mit systemischer HS-Therapie</p> <p>Das IQWiG führt in der Bewertung des Vorgehens des pU bei der Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation an, dass unklar sei, warum die Patientenanteile der Therapielinien 1 bis 4 in der</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Summe (54,85 %) niedriger liegen als der Patientenanteil mit mindestens einer systemischen HS-Therapie (70,04 %). Es ließe daher Zweifel am Ergebnis aufkommen.</p> <p>Die vom IQWiG angegebenen Patientenanteile können jedoch nicht miteinander verglichen werden, da den Patientengruppen unterschiedliche Definitionen zugrunde liegen:</p> <p>Zunächst wurden in der GKV-Routinedatenanalyse alle Patienten aufgegriffen, die mindestens einen der in Tabelle 3-13 (Seite 41 in Modul 3, (1)) definierten Wirkstoffe erhalten haben. Dies erfolgte unabhängig davon, ob weitere Verordnungen erfolgten. Aus dieser Definition ergab sich der Patientenanteil von 70,04 % mit mindestens einer systemischen HS-Therapie.</p> <p>Im Gegensatz dazu wurden für die Analyse der Patientenanteile in den verschiedenen Therapielinien weitere Aufgreifkriterien angesetzt, welche zu einer zusätzlichen Einschränkung der Patientengruppen führten. So durften beispielsweise für die Zuordnung zur Therapielinie 1 (Tetrazykline) keine Verordnungen der darauffolgenden Therapielinien erfolgen. Dasselbe Kriterium galt auch für die Zuordnung zu den Therapielinien 2 und 3. Zudem musste für die Zuordnung zur Therapielinie 2 ausdrücklich jeweils mindestens eine Verordnung <u>beider</u> Wirkstoffe vorliegen. Die Verordnung von lediglich einem Wirkstoff (z. B. nur Clindamycin) reichte hingegen nicht.</p> <p>Diese zusätzlichen Kriterien führten dazu, dass Patienten aus den einzelnen Therapielinien (in Summe 54,85 %) ausgeschlossen wurden, die jedoch in den Gesamtanteil an Patienten mit mindestens einer systemischen HS-Therapie (70,04 %) einfließen. Die Summe der Anteile der einzelnen Therapielinien kann somit nicht dem Gesamtanteil</p>	<p>Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese sind jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus unklaren Operationalisierungen hinsichtlich einiger Zwischenschritte in der Ermittlung der Patientenzahlen. Insbesondere sind die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Therapieansprechen auf die Zielpopulation fraglich sowie Abgrenzungen zwischen Therapielinien unklar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entsprechen. Die Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse sind aus Sicht von Novartis daher valide.	
<p>Zusammensetzung der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass der pU die Fachinformation von Secukinumab so interpretiere, dass Patienten in der Zielpopulation auf alle konventionellen systemischen HS-Therapien unzureichend angesprochen haben müssen. Es sei unklar, inwieweit auch Patienten, die aus anderen Gründen wie z. B. Kontraindikationen nicht alle konventionellen systemischen HS-Therapien erhalten haben, auch zur Zielpopulation zählen.</p> <p>Für die Herleitung der Zielpopulation wurde in Anlehnung an die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch von Novartis eine strenge Interpretation der Fachinformation gewählt (2). Zweck dieser Herangehensweise war es, für die Ermittlung der Zielpopulation einerseits zusätzlich diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die zukünftig potenziell für eine Therapie mit Secukinumab infrage kämen und nicht nur Patienten, die bereits mit Adalimumab behandelt wurden. Damit es andererseits bei dieser prospektiven Schätzung nicht zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation kommt, wurde diese konservative Interpretation zur Definition der infrage kommenden Patienten gewählt.</p> <p>In der Versorgungsrealität wird es jedoch mit Sicherheit HS-Patienten geben, für die nach Maßgabe des Arztes eine Biologika-Therapie geeignet ist, ohne dass sie zuvor erfolglos alle systemischen HS-Therapien erhalten haben müssen.</p> <p>Ferner ist anzumerken, dass 100 % der Patienten, die bereits mit Adalimumab (Therapielinie 4) behandelt wurden, der Zielpopulation</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugeordnet wurden. Darunter finden sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch Patienten, die weniger Vorthérapien erhielten.	
<p>Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Nach den Angaben des IQWiG seien die Arzneimittelkosten von Adalimumab bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.</p> <p>Für den Wirkstoff Adalimumab besteht ein Festbetrag der Stufe 2 (4). Gemäß § 130a Abs. 3 SGB V gilt der Herstellerrabatt nicht für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund des § 35 SGB V festgesetzt ist (5). Dieser sollte daher nicht bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Adalimumab berücksichtigt werden. Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind aus Sicht von Novartis plausibel.</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®) - Modul 3 H Hidradenitis suppurativa (HS). Stand: 02.06.2023. 2023 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6695/2023_06_02_Modul3H_Secukinumab.pdf].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-179. 2019.
3. AbbVie Deutschland GmbH Co KG. Fachinformation Humira® 40mg/0,4ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40mg/0,4ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 06/2021). 2021.
4. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 15.09.2023. 2023.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2023 [Zugriff am 19.09.2023]. Abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html.

5.2 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Falk G. Bechara; Leitender Arzt Abteilung für Dermatochirurgie, Ruhr-Universität Bochum

Datum	02. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Secukinumab / Cosentyx (Hidradenitis suppurativa)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Falk G. Bechara; Leitender Arzt Abteilung für Dermatochirurgie Leitender Arzt des Internationalen Centrums für Hidradenitis suppurativa / Acne inversa (ICH) Ruhr-Universität Bochum</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Falk G. Bechara

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden erfolgt eine Stellungnahme aus Sicht der klinischen Versorgung.</p> <p>Das ICH (internationale Centrum für Hidradenitis suppurativa /Acne inversa) stellt das größte deutsche Zentrum zur Versorgung von Acne inversa Patienten in Deutschland dar. In unserem Zentrum der Maximalversorgung werden jährlich über 1000 neue Patienten mit Acne inversa behandelt (AI).</p> <p>Neben vielen bekannten Problemen, wie einer langen Zeit bis zur adäquaten Diagnose, ist insbesondere die Therapie der AI eine Herausforderung für Patienten und Ärzte. Aktuell beruht das therapeutische Konzept vor allem auf 3 Säulen: der antibiotischen Systemtherapie, der systemischen Behandlung mit Biologika sowie der chirurgischen Versorgung.</p> <p>Hierbei ist insbesondere die Kombination der genannten Optionen, vor allem der konservativen Ansätze und der Chirurgie, entscheidend für einen optimalen Therapieerfolg.</p> <p>Dies vor allem, da die AI im Gegensatz zu den meisten entzündlichen Hauterkrankungen einen progredienten Verlauf hat und die Entzündung mit der Zeit in irreversible Gewebeschäden übergeht. Diese irreversiblen Gewebeschäden (Narben und Fisteln) sind in der Folge nur mittels Chirurgie vollständig entfernbar.</p> <p>Umso wichtiger erscheinen medikamentöse Ansätze im Frühstadium der Erkrankung, um ein Fortschreiten mit der Notwendigkeit einer Operation zu vermeiden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Falk G. Bechara

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leider ist aktuell grade die medikamentöse Therapielandschaft sehr limitiert. Wie im oberen Abschnitt genannte ist die initiale Säule der Behandlung eine systemische Antibiotika-Therapie über 10-12 Wochen, welche entweder aus einer Monotherapie mit Tetrazyklinen oder einer Kombinationstherapie aus Clindamycin und Rifampicin besteht.</p> <p>Ist diese nicht erfolgreich, oder wird sie nicht vertragen, ist bei moderater und schwerer AI eine Therapie mit einem Biologikum indiziert. Bis vor kurzem stand hierfür lediglich ein zugelassenes Präparat (Adalimumab) zur Verfügung. Adalimumab hat seit seiner Zulassung vor ca. 8 Jahren das therapeutische Armentarium erweitert, jedoch ist nur bei etwa 50% der Patienten ein Therapieerfolg zu verzeichnen. Bei Versagen von Adalimumab gab es bislang nur die Möglichkeit weitere Biologika off-label zu verabreichen.</p> <p>Aus unserer Sicht ist es daher die rezente Zulassung von Secukinumab eine höchst erfreuliche Nachricht für Patienten und behandelnde Ärzte, da nach 8 Jahren erstmalig ein neuer Wirkstoff in einer randomisierten-placebo-kontrollierten Studie Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen konnte.</p> <p>Secukinumab erweitert nunmehr die therapeutische Landschaft sowohl in der Erstlinientherapie, als auch bei Versagern auf Adalimumab.</p> <p>Hoch interessant sind hierbei die 52-Wochen Daten von Secukinumab, die nahelegen, dass bei Respondern von einer konstanten Langzeitwirkung auszugehen ist. Dies ist umso wichtiger, da wir im klinischen Alltag nicht selten Wirkverluste bei einer Therapie mit TNF-α erleben und die Therapie regelhaft langfristig gegeben werden muss.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Falk G. Bechara

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Vergleich zur Psoriasis und auch atopischen Dermatitis ist das therapeutische Spektrum bei AI zwar weiterhin mit nur 2 zugelassenen Wirkstoffen eingeschränkt, hat sich aber seit der Zulassung von Secukinumab zumindest substantiell verbessert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Falk G. Bechara

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- Bechara FG, Podda M, Prens EP, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction With Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2021; 156(11): 1001-9.
- Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(1): 91- 101.
- Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 422-34.
 - Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, Paul C, Giamarellos Bourboulis EJ, Villani AP, Schwinn A, Ruëff F, Pillay Ramaya L, Reich A, Lobo I, Sinclair R, Passeron T, Martorell A, Mendes-Bastos P, Kokolakis G, Becherel PA, Wozniak MB, Martinez AL, Wei X, Uhlmann L, Passera A, Keefe D, Martin R, Field C, Chen L, Vandemeulebroecke M, Ravichandran S, Muscianisi E. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):747-761. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00022-3. Epub 2023 Feb 3.
 - Ocker L, Abu Rached N, Seifert C, Scheel C, Bechara FG. Current Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa-A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022 Dec 6;11(23):7240. doi: 10.3390/jcm11237240.
 - Kimball AB, Loesche C, Prens EP, Bechara FG, Weisman J, Rozenberg I, Jarvis P, Peters T, Roth L, Wieczorek G, Kolbinger F, Jemec GBE. IL-17A is a pertinent therapeutic target for moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Combined results from a pre-clinical and phase II proof-of-concept study. *Exp Dermatol*. 2022 Oct;31(10):1522-1532. doi: 10.1111/exd.14619. Epub 2022 Aug 19.
 - Midgette B, Strunk A, Akilov O, Alavi A, Ardon C, Bechara FG, Cohen AD, Cohen S, Daveluy S, Del Marmol V, Delage M, Esmann S, Fisher S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Glowaczewska A, Goldfarb N, Brant EG, Grimstad Ø, Guilbault S, Hamzavi I, Hughes R, Ingram JR, Jemec GBE, Ju Q, Kappe N, Kirby B, Kirby JS, Lowes MA, Matusiak L, Micha S, Micheletti R, Miller AP, Moseng D, Naik H, Nassif A, Nikolakis G, Paek SY, Pascual JC, Prens E, Resnik B, Riad H, Sayed C, Smith SD, Soliman Y, Szepietowski JC, Tan J, Thorlacius L, Tzellos T, van der Zee HH, Villumsen B, Wang L, Zouboulis C, Garg A. Factors associated with treatment satisfaction in patients with hidradenitis suppurativa: results from the Global VOICE project. *Br J Dermatol*. 2022 Dec;187(6):927-935. doi: 10.1111/bjd.21798. Epub 2022 Sep 3.
 - Cramer P, Schneider-Burrus S, Kovács M, Scholl L, Podda M, Bechara FG. Hidradenitis suppurativa /acne inversa-surgical options, reconstruction and combinations with drug therapies-an update. *Hautarzt*. 2021 Aug;72(8):692-699. doi: 10.1007/s00105-021-04864-8. Epub 2021 Jul 6.

COI: Falk G. Bechara hat Honorare für die Teilnahme an Beratungsgremien, an klinischen Studien und/oder als Redner von AbbVie Inc., AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, UCB Pharma, Incyte Corporation, JanssenCilag GmbH, MoonLake, Dr. Wolff , Mölnlycke und Celltrion.

5.3 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

Datum	29. September 2023
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Bimzelx® (Wirkstoff Bimekizumab) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung, die zum aktuellen Zeitpunkt die folgenden Anwendungsgebiete umfasst (UCB Pharma 2023):</p> <ul style="list-style-type: none">• Plaque-Psoriasis (PSO): Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.• Psoriasis-Arthritis (PsA): Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.• Axiale Spondyloarthritis (axSpA):<ul style="list-style-type: none">o Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein und/oder Magnetresonanztomographie, die auf nicht-steroidale Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.o Ankylosierende Spondylitis: Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinenn und Patienten mit aktiver	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Außerdem befindet sich die UCB Pharma GmbH aktuell mit dem Wirkstoff Bimekizumab zur Therapie der Hidradenitis Suppurativa (HS) im Zulassungsverfahren der Europäischen Kommission. Aus diesem Grund möchte die UCB Pharma GmbH im Folgenden die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung des Wirkstoffs Secukinumab (Cosentyx®) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, Stellung zu nehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

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)
IQWiG Nutzenbewertung, Teil 2, S. II.9	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird das Vorgehen des pU zur Herleitung der Zielpopulation beschrieben, der in Schritt 6a eine Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Therapielinien vorgenommen hat. Die jeweiligen Patientenanteile der einzelnen vom pU angegebenen Therapielinien basieren auf einer Routinedatenanalyse der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Dabei wird für die Therapie der Biologika-Behandelten, welche der pU als vierte Therapielinie klassifiziert, ein Anteilswert von 11,25% angegeben.</p> <p>In der Literatur finden sich Angaben von 1% - 8,4% zur Behandlungsrate von HS-Patientinnen und -Patienten mit Biologika (1 - 3). Eine aktuelle Versorgungsforschungsanalyse basierend auf deutschen Routinedaten zeigt, dass 2,7% - 3,6% der HS-Patientinnen und Patienten mit Biologika therapiert werden (3).</p> <p>Daher ist der im Secukinumab-Dossier angegebene Anteilswert von 11,25% Biologika-Behandelten (4) als überschätzt zu bewerten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist ein Anteilswert von 11,25% HS-Patientinnen und -Patienten auf biologischer Therapie überschätzt. Zur Herleitung der Zielpopulation der Hidradenitits suppurativa</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese sind jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet Die Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus unklaren Operationalisierungen hinsichtlich einiger Zwischenschritte in der Ermittlung der Patientenzahlen. Insbesondere sind die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Therapieansprechen auf die Zielpopulation fraglich sowie Abgrenzungen zwischen Therapielinien unklar.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

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)
	sollten daher weitere Quellen herangezogen werden, um die Versorgungsrealität im Hinblick auf den Einsatz von Biologika besser abzubilden.	

Literaturverzeichnis

1. Marvel J, Vlahiotis A, Sainski-Nguyen A, et al. (2019). Disease burden and cost of hidradenitis suppurativa: a retrospective examination of US administrative claims data. *BMJ Open* 2019;9:e030579. doi:10.1136/bmjopen-2019-030579
2. Garg A; Naik HB.; Alavi A; hazen P; Hsiao J; Shin VY; et al. (2022). Real-World Findings on the Characteristics and Treatment Exposures of Patients with Hidradenitis Suppurativa from U.S. Claims Data. *Adis Journals. Media.* <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.21656852.v2>
3. Bechara F, Tran T, Ploug U, Kiri S, Bley R, Grellmann C, Melnik S (2023). Healthcare Resource Utilisation and Economic Burden of Hidradenitis Suppurativa in German Patients with Hidradenitis Suppurativa. 2023-11, ISPOR Europe 2023, Copenhagen, Denmark; EE258; *Value in Health*, Volume 26, Issue 11, S2 (December 2023). [Zugriff: 29.09.2023]. URL: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3785/129827>
4. Novartis Pharma GmbH. Secukinumab (Cosentyx); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 25.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6695/2023_06_02_Modul3H_Secukinumab.pdf

5.4 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05.10.2023
Stellungnahme zu	Secukinumab – Cosentyx® (2023-06-15-D-942)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.09.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Secukinumab im folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische Therapie unzureichend angesprochen haben. (Europäische Kommission, 2023; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023)</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische Therapie unzureichend angesprochen haben:</p> <p style="padding-left: 40px;">Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der IL36-Rezeptor Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Spesolimab die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie <p>(Europäische Kommission, 2022)</p> <p>erhalten.</p> <p>Des Weiteren erforscht Boehringer Ingelheim derzeit die Wirksamkeit von Spesolimab bei Patientinnen und Patienten mit Hidradenitis Suppurativa (ClinicalTrials.gov, 2023).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Secukinumab.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)

Literaturverzeichnis

- [1]. ClinicalTrials.gov. (2023). Lunsayil 1: A Study to Test Whether Spesolimab Helps People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa. Retrieved October 2, 2023, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819398?cond=Hidradenitis%20Suppurativa&intr=spesolimab&rank=3>
- [2]. Europäische Kommission. (2022). Spevigo - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 1, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Europäische Kommission. (2023). Cosentyx - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved October 2, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). IQWiG-Berichte – Nr. 1630 Secukinumab (Hidradenitis-Suppurativa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved October 2, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6697/2023-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab_D-942.pdf

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.10.2023
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
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>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2023 eine Nutzenbewertung zu Secukinumab (Cosentyx) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Secukinumab ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorliegen. Der Hersteller hat im Dossier keinen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen 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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Hautnetz Deutschland e.V.

Datum	05.10.2023
Stellungnahme zu	Secukinumab bei Hidradenitis suppurativa IQWiG Bericht A23-51
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Matthias Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Hautnetz Deutschland e.V.</p> <p><i>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i></p> <p>und</p> <p>Dr. Ralph von Kiedrowski² für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Hautnetz Deutschland e.V.</p> <p>in Abstimmung mit Prof. Dr. Falk Bechara <i>Klinik für Dermatologie, Venereologie und Allergologie, St. Josef-Hospital Ruhr-Universität Bochum</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und die regionalen Hautnetze in Deutschland begrüßen es, dass mit der Einführung von Secukinumab das zweite zugelassene Biologikum zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa (HS) in die Versorgung gelangt.</p> <p>Die Hidradenitis suppurativa, auch als Akne inversa bezeichnet, ist eine autoinflammatorisch bedingte chronische Entzündungskrankheit mit typischem klinischem Bild auf dem Boden einer genetischen Veranlagung¹.</p> <p>Sie weist in Deutschland eine Prävalenz von etwa 0,5 % auf und stellt damit eine eher seltenere, aber für die meisten Betroffenen äußerst belastende chronisch-entzündliche Erkrankung sowie auch ökonomisch relevante Erkrankung dar^{2,3,4,5,6}. Bei der Prävalenz gibt es eine erhebliche Divergenz zwischen der Behandlungsprävalenz aus GKV-Daten (ca. 0,05%) und der Prävalenz in Primärdaten⁷. Bei letzteren fand sich in ausgedehnten deutschlandweiten dermatologischen Untersuchungen bei über 100.000 berufstätigen Personen eine Prävalenz von 0,5% und damit eine etwa um den Faktor 10 höhere Häufigkeit als in den GKV-Daten⁸. Dies würde einer Häufigkeit von über 300.000 Personen in Deutschland entsprechen. Grund für die markante Unterschätzung der Häufigkeit in den GKV – Daten ist die häufige Fehldiagnose und Fehlerkennung der HS, die vielfach irrtümlich und über lange Zeit als Furunkulose, Abszess – Erkrankung oder andere kutane Entzündung fehlgedeutet wird³.</p> <p>Die Einbußen der HS an Lebensqualität sind vielfältig und beträchtlich^{9,10}. Die Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und autoimmunologische Erkrankungen sowie Depression ist signifikant und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>etwa um den Faktor zwei erhöht⁴, dies in stärkerem Ausmaß bei hohem klinischen Schweregrad.</p> <p>Besondere Merkmale der Versorgung von HS auch in Deutschland sind a) Eine äußerst hohe Rate an Fehldiagnosen und oft jahrelangen Fehlbehandlungen einhergehen und b) daraus resultierend eine durchschnittliche Latenz von den ersten Symptomen bis zur sachgerechten Diagnose und Therapie von über neun Jahren^{11,12,13}.</p> <p>Die therapeutische Versorgung beruht zum einen auf der antiinflammatorischen Arzneimitteltherapie, zum anderen auf operativen Maßnahmen bei akuten Abszessen sowie Fisteln und Narbensträngen^{14,15,16}. Die Therapiewahl richtet sich nach dem individuellen klinischen Bild und formellen Stadien, die meist mit dem Hurley Score anatomisch beschrieben und mit dem IHS4-Score¹⁷ funktionell in ihrer Aktivität bewertet werden¹⁸. Die Versorgung von Patienten mit schweren Verläufen erfolgt häufig an spezialisierten dermatologischen Zentren, die auch nach Studienlage Nutzenvorteile aufweist¹⁹.</p> <p>Mit Secukinumab gelangt erstmals ein Wirkstoff aus der Gruppe der IL-17-Inhibitoren in die Versorgung der HS. Secukinumab ist wie auch weitere Inhibitoren durch die langjährige bewährte Nutzung im Bereich der Psoriasis, Psoriasis Arthritis und weiterer inflammatorischer Erkrankungen in der Versorgung bekannt.</p> <p>Soweit aus den klinischen Studiendaten zu entnehmen, weist Secukinumab bei HS eine gute Wirksamkeit und zugleich gute Verträglichkeit auf²⁰. Es bleibt abzuwarten, welche Merkmale und Besonderheiten dieses Wirkprinzips sich in der differenzierten Versorgung unter Routinebedingungen umsetzen. Schon jetzt ist jedoch</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klar, dass ein hoher Bedarf nach einer hochwirksamen, anwendungssicheren Arzneimitteltherapie der Patienten mit HS besteht, da es zahlreiche primäre und sekundäre Wirkverluste auf das einzige bisher zugelassene Präparat Adalimumab gibt²¹. Die Einführung von Secukinumab stellt in dieser Versorgungssituation daher eine zu begrüßende Entwicklung dar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nehmen Prof. Augustin und Dr. von Kiedrowski in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie des Hautnetz Deutschland e.V. im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p>	

Stellungnahme zu speziellen Aspekten

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

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)
I.6	<p>Zitat: „Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Stellungnahme: Dieser Einschätzung ist zuzustimmen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

<p>II.5</p>	<p>Zitat: „Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Secukinumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver HS (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass im Rahmen der vorangegangenen Therapie(n) konventionelle Vortherapien zur Behandlung der HS (antimikrobielle Therapien [insbesondere eine systemische Kombinationstherapie aus Clindamycin und Rifampicin]) bereits ausgeschöpft wurden.“</p> <p>Stellungnahme: Es ist zutreffend, dass vor Einsatz der Biologika in der Regel antimikrobielle Therapien verwendet werden. Bei Vorliegen besonders hoher Schweregrade wie auch bei Kontraindikationen gegen die Antibiotika (z.B. bekannte Allergien) kommen aber auch primär Biologika infrage.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>II.6</p>	<p>Zitat: „Als Grundlage für seine Schätzung zieht der pU eine Analyse der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) heran [2].“</p> <p>Stellungnahme: Nach dem für Deutschland publizierten Studien ist bei alleiniger Analyse von GKV Daten mit einer erheblichen Unterschätzung der Prävalenz von HS zu rechnen. Deswegen halten wir diesen Ansatz für unzureichend.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese sind jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus unklaren Operationalisierungen hinsichtlich einiger Zwischenschritte in der Ermittlung der Patientenzahlen. Insbesondere sind die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Therapieansprechen auf die Zielpopulation fraglich sowie Abgrenzungen zwischen Therapielinien unklar.</p>

<p>II.6</p>	<p>Zitat: „Der pU schränkt die Versicherten der Ausgangsbasis auf diejenigen ein, die im Betrachtungsjahr mindestens 1 Diagnose einer HS gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder als gesicherte ambulante Diagnose mit dem Code L73.2 (Hidradenitis suppurativa) erhielten.“</p> <p>Stellungnahme: Außerhalb der Versorgung durch Dermatologen wird dieser Code nach unseren Erkenntnissen überwiegend nicht eingesetzt und damit eine Fehlkodierung induziert.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese sind jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus unklaren Operationalisierungen hinsichtlich einiger Zwischenschritte in der Ermittlung der Patientenzahlen. Insbesondere sind die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Therapieansprechen auf die Zielpopulation fraglich sowie Abgrenzungen zwischen Therapielinien unklar.</p>
<p>II.7</p>	<p>Zitat: „Auf Basis von 73 009 237 GKV-Versicherten im Jahr 2019 [3] ermittelt der pU stratifiziert nach Alter und Geschlecht 32 869 (0,045 %) GKV-Versicherte mit HS im Jahr 2019.“</p> <p>Stellungnahme: wir gehen davon aus, dass die tatsächliche Anzahl an GKV-Versicherten mit HS bei über 300.000 und damit um den Faktor zehn höher liegt als hier in Ansatz gebracht wird.</p>	
<p>II.8</p>	<p>Zitat: „In der InGef-Stichprobe lag laut pU keine Verordnung der beiden in Tabelle 2 genannten Therapieschemata 3er-Antibiotika-Kombination und systemische Carbapeneme vor. Daher wurden diese nicht weiter betrachtet. Die verbliebenen 4 Therapieschemata wurden für die Zuteilung von Patientinnen und Patienten zu Therapielinien herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme: die zu Grunde gelegten Therapieschemata in der InGef – Stichprobe entsprechen zum Teil nicht dem nach Leitlinie empfohlenen und auch in Deutschland praktizierten Vorgehen der Arzneimitteltherapie. So sind auch Retinoide bei HS praktisch nicht wirksam und sollten nicht verwendet werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

<p>II.9</p>	<p>Zitat: „Für jede Literaturquelle wurden jeweils die Anteile an Patientinnen und Patienten mit Hurley-Stadium II bzw. III summiert, um den Gesamtanteil an Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS zu erhalten.“</p> <p>Stellungnahme: Wie in vielen AMNOG-Verfahren wird auch hier der falsche Ansatz gewählt, die Schweregrade aus der GKV-Behandlungsepidemiologie abzuleiten. Aufgrund der Unterdiagnostik sowie Unter- und Fehlversorgung mit Systemtherapeutika sind die Zahlen nicht valide.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>II.9</p>	<p>Zitat: „Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hurley-Stadium II oder III variiert in den Quellen zwischen 29,5 % und 94,7 %. Der gewichtete Mittelwert beträgt 62,4 %.“</p> <p>Stellungnahme: da die meisten zitierten Quellen selektierte Stichproben – oft aus spezialisierten Zentren – beinhalten, liegt hier eine Überschätzung von Hurley II und III vor, wenn die Gesamtpopulation der an HS Erkrankten betrachtet wird</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

<p>II.11</p>	<p>Zitat: „Der pU zieht den Wirkstoff Infliximab nicht als systemische HS-Therapie heran und begründet dies damit, dass Infliximab hierfür nicht zugelassen ist. In Leitlinien wird Infliximab jedoch für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Option genannt [6-8,45]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Infliximab behandelt wurden.“</p> <p>Stellungnahme: die Behandlung der HS mit den Infliximab kann zwar wirksam sein, sie ist jedoch in praxi ausgesprochen selten. Grund dafür ist nicht nur der off-Label – Status von Infliximab, sondern auch die geringere Praktikabilität als Infusionstherapie bei zugleich Vorliegen einer zugelassenen (s.c.) Biologika-Therapie mit Adalimumab. Vor diesem Hintergrund ist die Anwendung von Infliximab zu vernachlässigen und beschränkt diese sich in der Versorgung überwiegend auf Erkrankte, die zugleich eine mit Infliximab behandelbare Komorbidität haben, beispielsweise eine chronisch – entzündliche Darmerkrankung oder auch Psoriasis.</p>	<p>Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen, ist neben dem hier betrachteten Secukinumab nur der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab zugelassen. Gemäß der Leitlinie der British Association of Dermatologists sowie des systematischen Reviews der HS Alliance Working Group wird übereinstimmend nach Versagen konventioneller systemischer Therapien für diese Patientenpopulation die Anwendung des Biologikums Adalimumab empfohlen. Demzufolge wurde für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen, Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p>
<p>II.12</p>	<p>Zitat: „Der pU interpretiert die Fachinformation von Secukinumab [1] so, dass Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf alle konventionellen systemischen HS-Therapien unzureichend angesprochen haben müssen. Es ist unklar, inwieweit auch Patientinnen und Patienten, die aus anderen Gründen wie z. B. Kontraindikationen nicht alle konventionellen systemischen HS-Therapien erhalten haben, auch zur Zielpopulation zählen.“</p> <p>Stellungnahme: Der Einwand ist richtig. In der praktischen Versorgung spielen sowohl Kontraindikationen wie auch die primär geringe Aussicht auf Behandlungserfolg bei schwerwiegenden Verläufen eine Rolle, wenn auf die Antibiotika verzichtet wird.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese sind jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet Die Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus unklaren Operationalisierungen hinsichtlich einiger Zwischenschritte in der Ermittlung der Patientenzahlen. Insbesondere sind die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum</p>

<p>II.12</p>	<p>Zitat: „die Prävalenz entnimmt der pU der Routinedatenanalyse eine Zunahme und geht zukünftig weiterhin von einer Zunahme aus, jedoch mit abgeschwächter Steigerungsrate.“</p> <p>Stellungnahme: Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass die wahre Prävalenz in den nächsten Jahren tatsächlich zunehmen wird. Die beobachtete Zunahme in den letzten Jahren im GKV – Bereich beruht nach unserer Einschätzung im Wesentlichen auf verbesserten Diagnosestellungen und damit Mehrkodierungen der HS.</p>	<p>Therapieansprechen auf die Zielpopulation fraglich sowie Abgrenzungen zwischen Therapielinien unklar.</p>
--------------	---	--

Literaturverzeichnis

1. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):999-1010. doi: 10.1111/bjd.19556. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33048349
2. Wolkenstein P et al. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 621–623.
3. Matusiak L et al. *J Am Acad Dermatol* 62:706–8, 2010
4. Matusiak L, et al. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):264-268
5. Vazquez BG, et al. *J Invest Dermatol*. 2013;133:97-103
6. Kurek A et al. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Aug;11(8):743-9, 743-50
7. Kirsten N, Petersen J, Hagenström K, Augustin M: Epidemiology of Hidradenitis Suppurativa in Germany - an Observational Cohort Study Based on a Multisource Approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (1): 174-179
8. Kirsten N, Zander N, Augustin M: Prevalence and Cutaneous Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa in the German Working Population. *Arch Dermatol Res* 2021; 313 (2): 95-99.
9. Otten M, Augustin M, Blome C, Topp J, Niklaus M, Hilbring C, Bechara FG, Pinter A, Zouboulis CC, Anzengruber F, Kirsten N: Measuring Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa: Development and Validation of a Disease-specific Patient-reported Outcome Measure for Practice and Re-search. *Acta Derm Venereol* 2023; 103: adv00859.
10. Kirsten N, Frings V, Nikolakis GD, Presser D, Goebeler M, Zouboulis CC, Augustin M: Epidemiologie, Patientenlebensqualität und Behandlungskosten der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa [Epidemiology, Patient Quality of Life, and Treatment Costs of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa]. *Hautarzt* 2021; 72 (8): 651-657.
11. Loget J, Saint-Martin C, et al. [Misdiagnosis of hidradenitis suppurativa continues to be a major issue. The R-ENS Verneuil study]. *Ann Dermatol Venereol*. 2018 May;145(5):331-338..
12. Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, Kalus S, Barbus S, Gomis-Kleindienst S, Sabat R. Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. *Dermatology*. 2020;236(5):421-430.
13. Kirsten N, Ohm F, Gehrdau K, Girbig G, Stephan B, Ben-Anaya N, Pinter A, Bechara FG, Presser D, Zouboulis CG, Augustin M. Deutsches HS-Register HSBest www.dermregister.com.
14. Huang CH, Huang IH, Tai CC, Chi CC. Biologics and Small Molecule Inhibitors for Treating Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2022 Jun 2;10(6):1303.
15. Zouboulis CC et al. S1-Leitlinie Acne inversa / Hidradenitis suppurativa. AWMF Registernummer 013 - 012. 2023.
16. Bui H, Bechara FG, George R, Goldberg S, Hamzavi I, Kirby JS, Saylor D, Sayed CJ. Surgical Procedural Definitions for Hidradenitis Suppurativa Developed by Expert Delphi Consensus. *JAMA Dermatol*. 2023 Apr 1;159(4):441-447.

17. Zouboulis CC et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1401-1409.
18. van Straalen KR, Ingram JR, Augustin M, Zouboulis CC: New Treatments and New Assessment Instruments for Hidradenitis Suppurativa. *Exp Dermatol* 2022; 31 (Suppl 1): 33-39
19. Schultheis M, Staubach P, Nikolakis G, Schollenberger L, Mauch M, Burckhardt M, Heise M, Zamsheva M, Strobel A, Langer G, Bechara F, Kirschner U, Hennig K, Kunte C, Goebeler M, Grabbe S. A centre-based ambulatory care concept for hidradenitis suppurativa improves disease activity, disease burden and patient satisfaction: results from the randomized controlled EsmAiL trial. *Br J Dermatol*. 2023 Jul 17;189(2):170-179
20. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, Paul C, Giamarellos Bourboulis EJ, Villani AP, Schwinn A, Ruéff F, Pillay Ramaya L, Reich A, Lobo I, Sinclair R, Passeron T, Martorell A, Mendes-Bastos P, Kokolakis G, Becherel PA, Wozniak MB, Martinez AL, Wei X, Uhlmann L, Passera A, Keefe D, Martin R, Field C, Chen L, Vandemeulebroecke M, Ravichandran S, Muscianisi E. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):747-761.
21. Kirsten N, Ohm F, Gehrda K, Girbig G, Stephan B, Ben-Anaya N, Pinter A, Bechara FG, Presser D, Zouboulis CG, Augustin M. Switching from adalimumab originator to biosimilar in patients with hidradenitis suppurativa results in losses of response – data from the German HS registry HSBest. *Life* 2022, ePub first

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Secukinumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Oktober 2023
von 11.00 Uhr bis 11.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Gartner-Freyer

Frau Dr. Biermann

Herr Dr. Bickel

Herr Nguyen

Angemeldeter Teilnehmender der **Ruhr-Universität Bochum**:

Herr Prof. Bechara

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

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Schlueter

Frau Dehmlow

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

Herr Dr. Jumpertz

Frau Rothenbacher

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind wieder bei unseren Anhörungen nach § 35 a, jetzt der bereits bekannte Wirkstoff Secukinumab, neues Anwendungsgebiet zur Behandlung der HS. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. September 2023 und die eingegangenen Stellungnahmen, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und UCB Pharma GmbH, dann haben wir eine Stellungnahme von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und von Herrn Professor Dr. Bechara, der für das Internationale Zentrum für HS Stellung genommen hat, und wir haben eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Gartner-Freyer, Frau Dr. Biermann, Herr Dr. Bickel und Herr Nguyen, für die Ruhr-Universität Bochum Herr Professor Bechara, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Herr Professor Dr. Augustin und Herr Dr. von Kiedrowski – er ist anwesend, hört uns aber offensichtlich nicht –, für UCB Pharma Frau Schlueter und Frau Dehmlow, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Jumpertz und Frau Rothenbacher und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, in die Stellungnahme, die Dossierbewertung, den Wirkstoff insgesamt, neues Anwendungsgebiet einzuführen. Danach starten wir unsere Frage- und-Antwort-Runde. – Herr von Kiedrowski hat geschrieben, dass sein Mikrofon Probleme hat und er sich nochmals anmeldet. – Wer macht das für Novartis?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis): Herr Professor Hecken, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Gartner-Freyer.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich darf zuerst das Team von heute vorstellen: neben mir Frau Dr. Mona Biermann und daneben Herr Dr. Christian Bickel für die medizinischen Fragestellungen sowie auf meiner linken Seite Herr Hien Nguyen für Fragen zur Dossier- und Gesundheitsökonomie. Ich bin Daniela Gartner-Freyer und leite den Bereich Immunologie bei Value and Access.

Wir hatten schon öfter die Chance – Herr Professor Hecken, Sie haben es eben erwähnt –, über umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit zu Secukinumab in verschiedensten Anwendungsgebieten zu sprechen, und just heute geht es um Secukinumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Hidradenitis suppurativa, kurz HS, bei denen eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen hat. In meiner Einleitung möchte ich auf drei Aspekte eingehen: erstens das Krankheitsbild, zweitens die Studienlage und die Studienergebnisse und drittens die Ableitung für die Nutzenbewertung.

Zum Krankheitsbild: Die HS, auch Acne inversa genannt, ist eine chronische entzündliche Hauterkrankung, und die Patienten leiden unter wiederkehrenden schmerzhaften Knoten, Fisteln und Abszessen, die tief in der Haut sitzen. Diese Abszesse bilden sich oft in Hautfalten wie zum Beispiel unter den Achseln, in der Leistengegend, oder sie treten auch in der Genitalregion auf. Diese Abszesse können sich dabei spontan eitrig entleeren, und unbehandelt können sich im Verlauf der Erkrankung Vernarbungen bilden. Der Leidensdruck der Patienten ist extrem hoch, und der Leidensweg geht oft über Jahre hinweg bis zur richtigen

Diagnose. Dabei schränken die starken Hautschmerzen den Alltag der Patienten massiv ein, sowohl bei der Arbeit als auch beim Sport. Die Patienten sind dabei psychisch massiv belastet, denn sie schämen sich für die betroffenen Hautstellen und den unangenehmen Geruch durch die Eiterbildung und den Eiterfluss. Auf der Haut bilden sich sichtbare großflächige Vernarbungen. Falls die Haut dort chirurgisch saniert werden muss, bedeutet das für den Patienten stationäre Behandlungen, großflächige Wunden, und das kann für die Patienten auch traumatisierend sein.

Bislang war die Auswahl an Therapieoptionen eingeschränkt. Auf eine konventionelle Therapie mit Antibiotika spricht etwa die Hälfte der Patienten nicht an. Für die Patienten, die nicht auf Antibiotika ansprechen, gab es bisher nur Adalimumab als zugelassenes Biologikum. Jetzt steht mit der Zulassung von Secukinumab ein weiteres wirksames Biologikum zur Verfügung. Secukinumab hat dabei einen anderen Wirkmechanismus und bietet ein günstiges Sicherheitsprofil.

Hier sind wir auch schon beim zweiten Punkt, und zwar bei der Studienlage und den Studienergebnissen. Es gibt zwei RCT mit gleichem Design für die Zulassung von Secukinumab. Insgesamt betrug die gesamte Studiendauer 52 Wochen und setzte sich aus zwei Phasen zusammen. Die erste Phase war ein Vergleich von zwei Secukinumab-Dosierungen mit Placebo und die zweite Phase eine Rerandomisierung von mit Placebo behandelten Patienten auf eine der beiden Secukinumab-Dosierungen. Insgesamt wurden mehr als 1.000 Patienten in den Studien mit Secukinumab behandelt, und somit liegen umfangreiche Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Welche Ergebnisse sind nun für die belasteten Patienten vermutlich besonders wichtig? Nun, unter Secukinumab zeigten zu Woche 52 mehr als 50 Prozent der Patienten ein HiSCR-Ansprechen. Zur Erklärung des HiSCR: Das Ansprechen war als mindestens 50-prozentige Reduktion der Abszesse und entzündlichen Knoten definiert, ohne dass die Anzahl der Abszesse und/oder der Fisteln wieder ansteigt. Bei der Hälfte der Patienten konnte also eine deutliche und anhaltende Verbesserung der Haut erreicht werden.

Zweitens. Auch beim Endpunkt Schmerz gab es signifikante Verbesserungen. Das Kriterium war dabei eine mehr als 30-prozentige Schmerzreduktion, NRS 30. In Woche 16 beschrieb mehr als ein Drittel der Patienten im Secukinumab-Arm dieses Ausmaß an Schmerzreduktion bzw. Linderung, während im Placeboarm lediglich 23 Prozent der Patienten dieses Ausmaß an Schmerzreduktion beschrieben. Drittens. Unter Secukinumab traten im Vergleich zu Placebo weniger Krankheitsschübe auf, und viertens, 80 Prozent der Patienten blieben bis zur Woche 16 schubfrei, also stabil.

Insgesamt lässt sich sagen, dass sich patientenrelevante Symptome sichtbar, messbar und spürbar verbessert haben. Mit diesen Daten haben wir erfolgreich die Zulassung für Secukinumab zur Behandlung der HS beantragt und auch bekommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren, für das wir heute hier sind, ergibt sich folgende Ableitung: Wir wissen, dass unsere Zulassungsstudien, die ich vorhin beschrieben habe, keine Basis für eine Zusatznutzenbewertung bilden können, und deshalb können wir keinen Zusatznutzen für Secukinumab ableiten.

Damit komme ich zur Zusammenfassung: Es lässt sich festhalten, dass Patienten mit HS im Alltag sowohl körperlich massiv eingeschränkt als auch psychisch sehr stark belastet sind. Secukinumab bietet für diese Patienten eine wirksame Behandlungsalternative mit einem günstigen Sicherheitsprofil. Dabei ist uns bewusst, dass die Daten für die frühe Nutzenbewertung leider nicht geeignet sind, und daher haben wir im Dossier keinen Zusatznutzen abgeleitet. Ich möchte mich bedanken, und wir freuen uns nun auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Gartner-Freyer, für diese Einführung. Meine ersten zwei Fragen gehen an die Kliniker. Mich würde interessieren, wie im Versorgungsalltag HS-Patientinnen und -Patienten behandelt werden. Wie sieht hier der

bisherige übliche Therapiealgorithmus aus? Zweiter Teil der Frage: Wenn eine Therapie mit Adalimumab begonnen worden ist, wird dann üblicherweise eine bestehende antimikrobielle Therapie fortgeführt oder nicht? Das wäre ein Fragenkomplex, den wir zu Beginn erörtern sollten. Herr Professor Augustin, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Herr Professor Hecken, Sie haben den Versorgungsalltag angesprochen, und hier ist es zunächst einmal so, dass ein sehr großer Anteil der Patientinnen und Patienten mit dieser Diagnose lange unerkannt bleibt und mit Fehldiagnosen fehlbehandelt wird. Die mittlere Anzahl an Jahren bis zu einer Diagnosestellung von ersten Symptomen liegt bei über sieben Jahren – auch in Deutschland jetzt noch. Das sehen wir im Register. In der Zeit geschehen viele, dann auch nicht sachgerechte Therapien. Es wird vor allem versäumt, diese Dualität zu verstehen, dass wir es auf der einen Seite mit einer entzündlich induzierten Erkrankung zu tun haben, auf der anderen Seite aber Folgen, die chirurgisch saniert werden müssen. Beides hat also seinen Platz.

Im Gang dieser Therapie wird man bei leichten Formen diesen entzündlichen Teil zunächst mit einer topischen Therapie behandeln, mit topischem Clindamycin, nachfolgend mit Antibiotika, Tetracyclin oder oralem Clindamycin. Das hat man lange kombiniert mit Rifampicin als Doppelantibiose gemacht und in nicht ansprechenden Fällen oder in sehr schweren Fällen die Behandlung bisher mit Adalimumab. Parallel dazu müssen häufig chirurgische Maßnahmen ergriffen werden, und der Teil der Patienten, die eine schwere Vernarbung, die Strikturen und Fisteln haben, muss häufig kombiniert behandelt werden. Da ist die antientzündliche Behandlung wichtig, aber es muss auch entsprechend chirurgisch versorgt werden. Diese chirurgische Sanierung machen wir möglichst umsichtig und schonend – früher wurde es sehr viel radikaler gemacht – und setzen dabei parallel schon die Arzneimitteltherapien ein. Sobald wir, das war Ihre zweite Frage, Adalimumab starten, hören wir in der Regel mit einer Behandlung mit topischen oder systemischen Antibiotika auf, weil die in der Regel nicht hinreichend wirksam war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Augustin. – Herr Professor Bechara, haben Sie Ergänzungen, oder sehen Sie das auch so?

Herr Prof. Bechara (Ruhr-Universität Bochum): Grundsätzlich kann ich dem Kollegen Augustin zustimmen. Das sind im Endeffekt, wie er gesagt hat, diese zwei, drei Besonderheiten, diese eine Besonderheit, die sich bei keiner anderen dermatologischen Erkrankung zeigt, diese Progression und dieser Übergang der Inflammation in die Destruktion. Ich glaube, das sehen wir so bei keiner anderen Hauterkrankung. Das ist der Grund, warum wir vielleicht ein wenig in Analogie zum Morbus Crohn auch diese häufig komplexen Behandlungsmodalitäten aus Kombination von Chirurgie und medikamentöser Therapie brauchen. Von daher kann man dem sequenziellen Algorithmus nur zustimmen.

Vielleicht eine Ergänzung zur Frage der Kombination von Antibiotika und Biologika: Es ist so, dass man es tatsächlich nicht gleichzeitig startet, aber die Antibiotika teilweise bei Schubaktivität oder bei aufkommenden Flares, also nicht Kontrolle unter Biologikum, eingesetzt werden, um die Patienten vor allen Dingen angesichts der mangelnden Alternativen – bislang hatten wir bis rezent nur ein Biologikum, jetzt glücklicherweise zwei – so lange wie möglich auf dem Biologikum zu halten und zu versuchen, Schübe und Flares durch eine additive Antibiotikatherapie abzufangen. – Das vielleicht noch als Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bechara. – Herr Augustin, ich habe gesehen, Sie haben bei den aufkommenden Flares und der ergänzenden Antibiotikatherapie genickt.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Das ist absolut richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, nur damit wir das Nicken zu Protokoll genommen haben. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen der Bänke. – Herr Telschow von der KBV.

Herr Telschow: Meine Frage geht in eine ähnliche Richtung, und zwar zum Adalimumab. In den Stellungnahmen wird häufig besonders auf den primären und sekundären Wirkverlust hingewiesen. Zu dem primären Ansprechen habe ich eine Rate von 50 Prozent Ansprechen gefunden, die andere Hälfte eher nicht. Beim sekundären Wirkverlust habe ich keine Angaben gefunden. Können Sie Einschätzungen dazu treffen, wie viele Patienten am Ende tatsächlich mit Adalimumab erfolgreich behandelt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Telschow. – Herr Augustin hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Herr Telschow, zunächst zum primären Ansprechen: In der Tat klingen 50 Prozent Verbesserungen – – Das sind Größenordnungen, die wir in der Praxis mit den gewählten Endpunkten erleben; nicht so viel, wie wir das bei Psoriasis kennen, wo wir immer von PASI 90, PASI 100 sprechen. Aber es ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten ein Riesennutzen, diese 50 Prozent oder manchmal auch nur 30 Prozent Besserung in einem Score zu haben, weil sich deren Lebensqualität zugleich unter einer solchen Behandlung mit Adalimumab oder jetzt Secukinumab entscheidend verbessert, und die leiden ohne diese Therapien wirklich elendig.

Was den sekundären Wertverlust angeht, ist es ähnlich, wie wir das bei Psoriasis kennen, dass in der Tat über die Zeit ein bedeutender Teil der Patienten, auf jeden Fall über Jahre gesehen, nicht mehr ein gleich gutes Ansprechen zeigt. Dieses Ansprechen ist noch schlechter, wenn man Therapiepausen einlegt, also bei Reexposition. Wir haben im deutschen Register gerade eine Registerauswertung gemacht – Herr Bechara und Herr von Kiedrowski sind daran beteiligt – und kommen da auf Zahlen, dass wir nach einem Jahr noch eine Retention haben, drug survival, von etwa 50/60 Prozent auf Adalimumab. Das ist ein anderes Maß für die Wirksamkeit über die Zeit. Es gibt aber auf jeden Fall Bedarf für weitere Therapieoptionen über Adalimumab hinaus.

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

Herr Prof. Dr. von Kiedrowski (DDG): Von meiner Seite kann ich das bestätigen, auch was den Algorithmus gerade anging. Da ist mein Handzeichen nicht gesehen worden, aber ich habe quasi auch nur selbst aufgezeigt. In der Niederlassung wird es gleichermaßen behandelt, vielleicht die operativen Maßnahmen dann in Kooperation mit entsprechend versierten OP-Zentren oder Kliniken, aber medikamentös ist es der gleiche Algorithmus.

Was die nachlassende Wirksamkeit angeht: Wie gerade gesagt, ist das aufgrund nicht vorhandener Alternativen für die Patienten trotz eines gewissen Wirkverlusts immer noch besser, als sie auf null zu setzen, sprich: das Medikament abzusetzen. In Zukunft oder jetzt haben wir die Möglichkeit, einen anderen Pathway, also die IL-17-Blockade, zu nutzen. Aber das war bis vor drei, vier Monaten keine Option, sodass man dann versucht hat, über das additive Topische noch einen nachlassenden Wirkverlust zu nutzen, weil das Absetzen des Medikaments in vielen Fällen für die Patienten überhaupt keinen Nutzen mehr hat. Aber de facto ist es so, wir kennen das, dass bei Adalimumab im Laufe der Zeit dieser gewisse Wirkverlust oder die Wirkabschwächung erfolgt. Die Mechanismen sind alle nicht so ganz klar, ob das jetzt über Anti-Drug-Antibodies ist. Das lassen wir einmal dahingestellt sein. Aber wie gesagt, solange es keine Alternative gibt, ist selbst eine aus Psoriasisbehandlersicht reduzierte Ansprechrate für die Patienten ohne therapeutische Alternative immer noch eine wichtige Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. von Kiedrowski. Bitte im Chat melden, weil ich nicht alle auf dem Bildschirm habe. Wenn Sie auf der zweiten Seite die Hand heben, nutzt mir das relativ wenig. Haben Sie noch eine Ergänzung, Herr Professor Bechara, oder ist das so okay?

Herr Prof. Bechara (Ruhr-Universität Bochum): Das ist von meiner Seite aus klinischer Sicht genauso zu bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Telschow, ist die Frage beantwortet? Nachfrage, weitere Frage?

Herr Telschow: Keine Nachfrage, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte weitere Fragen stellen? – Frau Junge vom IQWiG, bitte.

Frau Junge: Guten Morgen! Meine Frage an den Hersteller ist, ob noch Studien mit einem aktiven Komparator, also Adalimumab, geplant sind. Grundsätzlich wäre schon in den Zulassungsstudien zu Secukinumab im Anwendungsgebiet HS ein aktiver Komparator möglich gewesen, weil Adalimumab bereits seit Mitte 2015 für HS bei Erwachsenen zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Junge. – Frau Gartner-Freyer, wer beantwortet das bei Ihnen?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Das wird Herr Nguyen beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Nguyen.

Herr Nguyen (Novartis): Zur Nachfrage zum aktiven Komparator und zu einer geplanten Head-to-Head-Studie: Wir haben aktuell keine Head-to-Head-Studie gegen Adalimumab geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Haben Sie eine Nachfrage, Frau Junge?

Frau Junge: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann weitere Fragen, bitte. – Keine. – Okay. Dann sind wir durch. Möchten Sie kurz zusammenfassen, Frau Gartner-Freyer?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis): Sehr gerne, vielen Dank. Zusammenfassend lässt sich sagen – das haben wir eben von den medizinischen Experten gehört –, Patienten, die an der HS erkrankt sind, sind im Alltag sowohl körperlich als auch psychisch sehr stark belastet und beeinträchtigt. Unser Ziel war es, den Patienten die Zulassung einer weiteren Behandlungsalternative auf dem schnellsten und direktesten Weg zur Verfügung zu stellen. Das ist mit den vorliegenden Studien gelungen. Secukinumab stellt eine wirksame und sichere Behandlungsalternative für Patienten mit HS dar. Damit möchte ich schließen und danke Ihnen für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bedanke mich auch, insbesondere bei Herrn Augustin, Herrn Bechara und Herrn von Kiedrowski als klinische Experten. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich ganz herzlich. Wir machen um 12 Uhr mit der Anhörung zu Ravulizumab weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:23 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

Vorgang: 2019-B-179 Secukinumab

Stand: Oktober 2019

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

Secukinumab

[mittelschwere bis schwere aktive Hidradenitis suppurativa]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe unter II.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Chirurgische Interventionen

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 (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Secukinumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen.
Adalimumab ATC: L04AB04 Humira®	<u>Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)</u> Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen.
Clindamycin ATC: J01FF01 Clindamycin- ratiopharm® 600 mg Filmtabletten	Clindamycin wird bei Infektionen angewendet, die durch Clindamycin-empfindliche Bakterien verursacht werden, wie <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Schwer behandelbare Infektionen der Haut und Weichteile wie Akne, Furunkulose, Cellulitis, Impetigo, Abszesse, Wundinfektionen, Erysipel und Nagelfalzinfektionen. - [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-179 (Secukinumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. August 2019

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	6
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	24
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse effects
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
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
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation: *Hidradenitis suppurativa* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.04.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, 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.

Die Recherche ergab 77 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 7 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

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

3.2 Cochrane Reviews

Ingram et al., 2015 [3].

Interventions for hidradenitis suppurativa

Fragestellung

To assess the effects of interventions for HS in people of all ages.

Methodik

Population:

- All individuals of either sex and any age and ethnicity with a clinical diagnosis of HS made by a medical practitioner. Ideally, the clinical diagnosis conformed to the consensus disease definition.

Intervention/Komparator

- The broad scope of this review meant that we included all interventions provided that they were assessed by at least one RCT. Preliminary literature searches indicated that over 40 interventions have been used for HS, although many lack RCT evidence. In order to structure the review, we grouped interventions into three categories, namely, pharmacological, surgical, and other interventions (siehe Ergebnisteil).

Endpunkte:

- Primary outcomes: Quality of life, Adverse effects (AEs)
- Secondary outcomes: Participant global self-assessment, Pain score, Hidradenitis Severity Score, Physician Global Assessment, Duration of remission, measured by the number of days until first new lesion or disease flare

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 13 August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve trials, with 615 participants
- A single RCT that was underpowered to detect clinically meaningful differences investigated most interventions.
- There were four trials of anti-TNF-(tumour necrosis factor-alpha) therapies, which included etanercept, infliximab, and adalimumab.

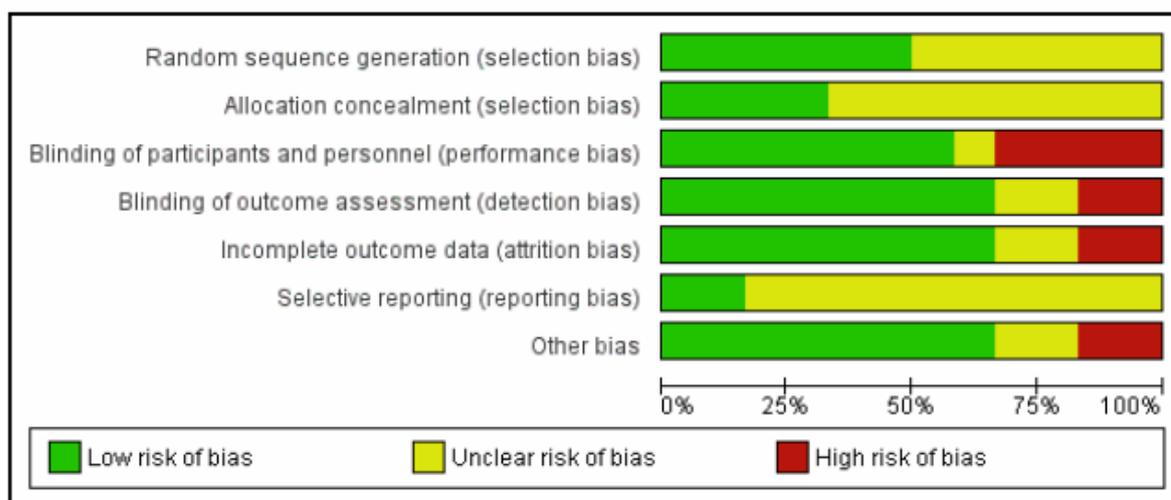
Charakteristika der Population:

- All studies involved adults aged 18 years and over with a clinical diagnosis of hidradenitis suppurativa (HS)

- Six studies required baseline HS severity to be moderate to severe. One study required baseline HS severity to be mild to moderate (stage I to II). Of the remaining five trials, three required 'active' disease, one permitted a range from mild to severe HS, and one did not stipulate a specific disease severity but required a HS disease duration of at least six months

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each 'risk of bias' item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Adalimumab 40 mg weekly improved the Dermatology Life Quality Index (DLQI) score in participants with moderate to severe HS by 4.0 points relative to placebo (95% confidence interval (CI) -6.5 to -1.5 points), an effect size approximately equal to the DLQI minimal clinically important difference. We reduced the evidence quality to 'moderate' because the effect size was based on the results of only one study.
- In a meta-analysis of two studies with 124 participants, standard dose adalimumab 40 mg every other week was ineffective compared with placebo (moderate quality evidence).
- In a smaller study of 38 participants, of whom only 33 provided efficacy data, infliximab 5 mg/kg treatment improved DLQI by 8.4 DLQI points after eight weeks.
- Etanercept 50 mg twice weekly was well tolerated but ineffective.
- In a RCT of 200 participants, no difference was found in surgical complications (moderate quality evidence) or risk of recurrence (moderate quality evidence) in those randomised to receive a gentamicin-collagen sponge prior to primary closure compared with primary closure alone.
- RCTs of other interventions, including topical clindamycin 1% solution; oral tetracycline; oral ethinylestradiol 50 mcg with either cyproterone acetate 50 mg or norgestrel 500 mcg; intense pulsed light; neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser; methylene blue gel photodynamic therapy; and staphage lysate, were relatively small studies, preventing firm conclusions due to imprecision.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Many knowledge gaps exist in RCT evidence for HS. Moderate quality evidence exists for adalimumab, which improves DLQI score when 40 mg is given weekly, twice the standard psoriasis dose. However, the 95% confidence interval includes an effect size of only 1.5 DLQI points, which may not be clinically relevant, and the safety profile of weekly dosing has not been fully established. Infliximab also improves quality of life, based on moderate quality evidence.

More RCTs are needed in most areas of HS care, particularly oral treatments and the type and timing of surgical procedures. Outcomes should be validated, ideally, including a minimal clinically important difference for HS.

Kommentare zum Review

- Siehe auch Ingram et al. 2016 [4]

3.3 Systematische Reviews

Tchero et al., 2019 [6].

Hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta- analysis of therapeutic interventions.

Fragestellung

To investigate the safety and efficacy of available treatment options (medical, radiation and surgical) for hidradenitis suppurativa with published data in the literature.

Methodik

Population:

- Patients with hidradenitis suppurativa

Intervention:

- Hidradenitis suppurativa treatments including antibiotics, tumor necrosis factor- α

Komparator:

- placebo or another active agent

Endpunkte:

- Siehe Ergebnisteil

Recherche/Suchzeitraum:

- on January 26, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- 5- point JADAD scale / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 randomized trials

Qualität der Studien:

- Regarding quality assessment, except for four studies, all the trials were of high quality.

Studienergebnisse:

- Adalimumab, an anti- tumor necrosis factor antibody, was superior to placebo in reducing Sartorius score (standardized mean difference = -0.32 , confidence interval $[-0.46, -0.18]$, $P < 0.0001$) and pain (risk ratio = 1.42 , confidence interval $[1.07, 1.9]$, $P = 0.02$), when given weekly (not every other week).
- Combination therapies (such as antibiotics and hyperbaric oxygen therapy) have been tested, which have shown promising results that are yet to be confirmed. Based on the quality of evidence, the most recommended treatments for hidradenitis suppurativa include adalimumab and laser therapy.

- Surgery (either by simple excision or complete local excision followed by skin graft) is the first choice for intractable disease presenting in the late stages. However, the evidence on most of these treatments is deficient and further randomized trials are needed to establish the most efficient therapies for hidradenitis suppurativa management.

Table 2: Strength of recommendation of the therapies for hidradenitis suppurativa based on the quality of evidence

Strength of recommendation	Therapy (quality of evidence, line of therapy)
A	Adalimumab, systemic (Ib, first line) Flap plasty reconstruction (Ia/IIa, surgery) Laser therapy, CO ₂ or Nd:YAG (Ib, surgery)
B	Tetracycline, oral (IIb, first line) Total excision, lesion and surrounding skin with hair follicles (IIb, surgery) Second intention healing (IIb, surgery) Infliximab, systemic (Ib, second line)
C	Clindamycin, oral (III, first line) Individual lesion excision/curettage (III, surgery) Primary closure/skin graft (III, surgery) Zinc gluconate/resorcinol (III, second line) Acitretin/etretinate (III, second line)
D	Deroofing (IV, surgery) Intense pulsed light (IV, surgery) Corticosteroid, intralesional/systemic (IV, second line) Colchicine/botulinum toxin/isotretinoin/dapsone/cyclosporine/hormones (IV, third line)

Ia (A): Meta-analysis of RCT, Ib (A): RCT, IIa (B): Controlled nonrandomized study, IIb (B): Quasi-experimental study, III (C): Nonexperimental studies (case-control studies, correlation, comparative studies), IV (D): Expert committee reports. RCT: Randomized clinical trials, Nd: YAG: Neodymium-doped yttrium aluminum garnet

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this review, we presented an evidence-based evaluation of hidradenitis suppurativa management modalities. Further, we prepared a treatment algorithm based on the evidence and our own experience at our clinic. Owing to the complex nature of hidradenitis suppurativa, the patient will have a better chance of recovery if diagnosed at early stage, followed by proper treatment, preferably based on staging followed by adherence to evidence-based algorithm. All patients may need one or more of adjuvant therapies to manage associated pain, depression, weight loss and infections. (...)

Mehdizadeh et al., 2015 [5].

Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This study provides a comprehensive systematic review of surgical approaches in the management of HS.

Methodik

Population:

- patients with HS

Intervention/Komparator:

- Surgical approaches include incision and drainage, derroofing, and local and wide excision. Options for healing after wide surgical excision include primary closure, secondary intention wound healing, skin grafting, and skin flaps.

Endpunkte:

- Recurrences

Recherche/Suchzeitraum:

- between 1990 and the end of March 2015. Studies were systematically searched in PubMed, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Qualitätsbewertung der Studien:

- k.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 articles

Qualität der Studien:

- poor quality evidence

Studienergebnisse:

- The estimated average recurrences were:
 - wide excision, 13.0% (95% confidence interval [CI], 5.0-22.0%);
 - local incision, 22.0% (95% CI, 10.0-37.0%); and
 - derroofing, 27.0% (95% CI, 23.0-31.0%).
- In the wide excision group, recurrence rates were as follows:
 - 15% (95% CI, 0-72%) for primary closure,
 - 8% (95% CI, 2.0-16.0%) for using flaps, and
 - 6.0% (95% CI, 0.0-24.0%) for grafting.
- The secondary intention healing option was most commonly chosen after local excision and derroofing.

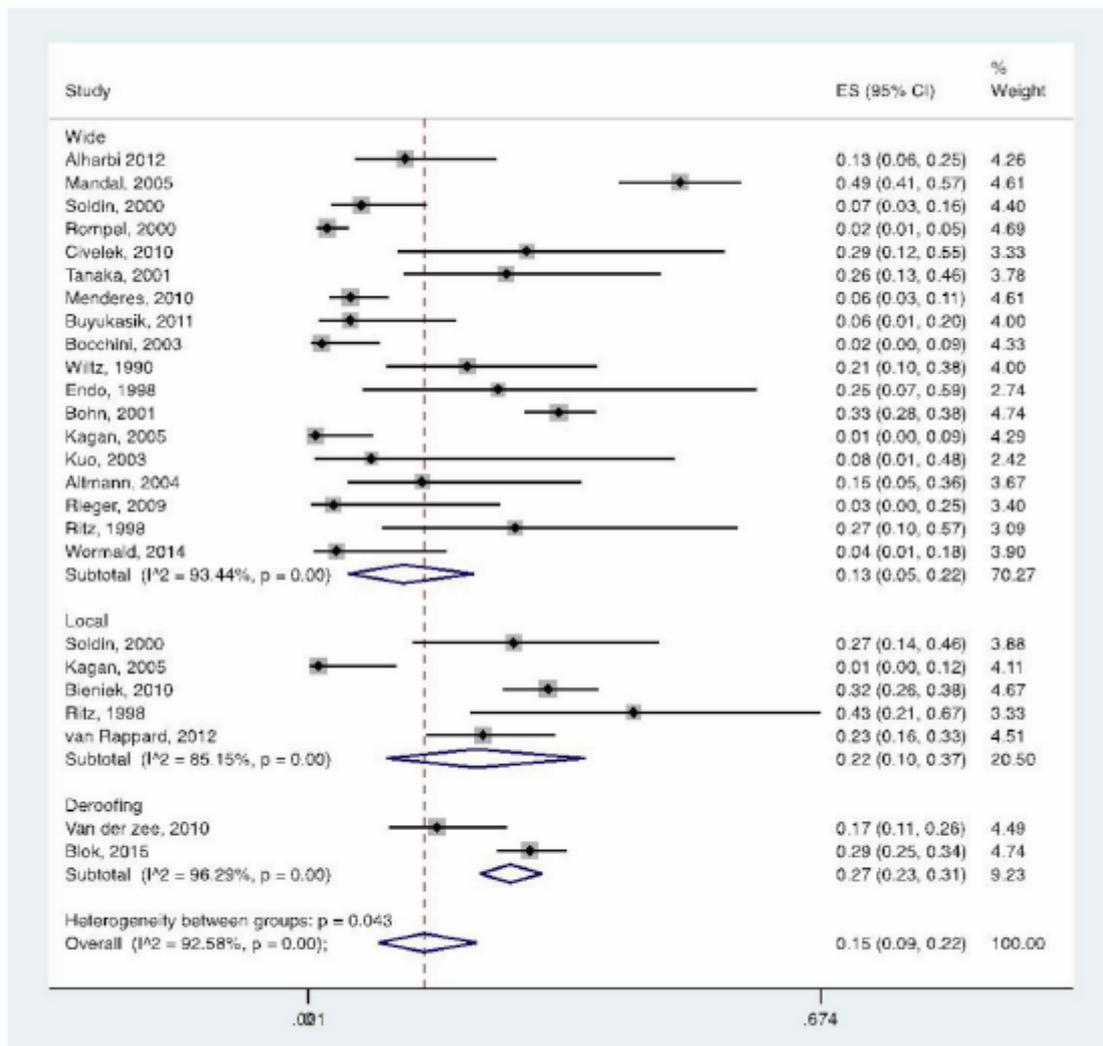


Fig 3. Hidradenitis suppurativa. Forest plot of recurrence rate by excision type.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this review identified a high risk of HS recurrence post operatively. There was a higher rate of recurrence with minimally invasive surgeries. Surgical management is worth considering in localized disease, but high quality evidence is lacking for the role and timing of surgery combined with disease-controlling medical therapy. (...)

Kommentare zum Review

- Interstudy variable duration of follow-up, the different types of surgery, the severity or duration of HS before surgery, the area of surgery (ie, axilla, groin, perianal, etc.), and the lack of standardized methods for outcome assessment.
- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird dieser SR jedoch ergänzend dargestellt.

3.4 Leitlinien

Ingram et al., 2018 [2].

British Association of Dermatologists

British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The overall objective of the guideline is to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the management of hidradenitis suppurativa (HS).

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:

- up to July 2018

LoE/GoR

- The strength of recommendation is expressed by the wording and symbols

Table 1 Strength of recommendation ratings

Strength	Wording	Symbols	Definition
Strong recommendation for the use of an intervention	'Offer' (or similar, e.g. 'Use', 'Provide', 'Take', 'Investigate', etc.)	↑↑	Benefits of the intervention outweigh the risks; most patients would choose the intervention while only a small proportion would not; for clinicians, most of their patients would receive the intervention; for policy-makers, it would be a useful performance indicator
Weak recommendation for the use of an intervention	'Consider'	↑	Risks and benefits of the intervention are finely balanced; most patients would choose the intervention, but many would not; clinicians would need to consider the pros and cons for the patient in the context of the evidence; for policy-makers, it would be a poor performance indicator where variability in practice is expected
No recommendation		⊖	Insufficient evidence to support any recommendation
Strong recommendation against the use of an intervention	'Do not offer'	↓↓	Risks of the intervention outweigh the benefits; most patients would not choose the intervention while only a small proportion would; for clinicians, most of their patients would not receive the intervention

Recommendations

- (GPP) Manage people with HS via a multidisciplinary team approach, particularly when considering surgical interventions.
- (GPP) In all people with HS, document the Hurley stage at baseline for the worst-affected region. For Hurley stage III (severe) disease consider immediate referral to dermatology secondary care.
- (GPP) Screen people with HS for associated comorbidities including depression, anxiety and cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hyperlipidaemia and central obesity). If persistent gastrointestinal symptoms are reported refer for inflammatory bowel disease screening.
- (GPP) Where relevant, refer people with HS to smoking cessation services.
- (GPP) Where relevant, refer people with HS to weight management services.
- (GPP) Measure treatment response in people with HS using recognized instruments for pain and quality of life, including an inflammatory lesion count for those on adalimumab therapy.
- (GPP) In people with long-standing, moderate-to-severe HS, monitor for fistulating gastrointestinal disease, inflammatory arthritis, genital lymphoedema, cutaneous squamous cell carcinoma, and also for anaemia.
- (↑↑) Offer* oral tetracyclines such as doxycycline or lymecycline for at least 12 weeks to people with HS, considering treatment breaks to assess need for ongoing therapy and to limit the risk of antimicrobial resistance.
- (↑↑) Offer* combination treatment with oral clindamycin 300 mg twice daily and rifampicin 300 mg twice daily for 10–12 weeks to people with HS who are unresponsive to oral tetracyclines.
- (↑) Consider acitretin 0.3–0.5 mg $\text{kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ in males and nonfertile females with HS who are unresponsive to antibiotic therapies.
- (↑) Consider dapsone in people with HS who are unresponsive to antibiotic therapies.
- (↑↑) Offer* adalimumab (licensed for children and young people aged 12–17 years, and adults) 40 mg weekly to people with moderate-to-severe HS that is unresponsive to conventional systemic therapy.
- (↑) Consider infliximab 5 mg kg^{-1} every 8 weeks in people with moderate-to-severe HS that is unresponsive to adalimumab therapy.
- (↑) Consider clindamycin 1% solution in people with HS.
- (↑) Consider intralesional corticosteroid injections for carefully selected, individual HS lesions during the acute phase.
- (GPP) Consider metformin in people with HS with concomitant diabetes mellitus, and females with HS and polycystic ovary syndrome or pregnancy.
- (↑) Consider extensive excision in people with HS to minimize recurrence rate.
- (↑) Consider extensive excision for people with HS when conventional systemic treatments have failed.
- (↑) Consider secondary intention healing [or TDAP (thoracodorsal artery perforator) flap closure for axillary wounds] in people with HS following extensive excision.

- (↓↓) Do not offer* isotretinoin to people with HS unless there are concomitant moderate-to-severe acneiform lesions of the face or trunk.
- (↓↓) Do not offer* adalimumab 40 mg every other week to people with moderate-to-severe HS that is unresponsive to conventional systemic therapy.
- (↓↓) Do not offer* etanercept to people with moderate to-severe HS that is unresponsive to conventional systemic therapy.
- (↓↓) Do not offer* cryotherapy to people with HS to treat lesions during the acute phase due to pain from the procedure.
- (↓↓) Do not offer* microwave ablation to people with HS.

Insufficient evidence to support any recommendation to:

- alitretinoin,
- anakinra,
- apremilast,
- atorvastatin,
- azathioprine,
- ciclosporin,
- colchicine,
- cyproterone,
- ethinyloestradiol with cyproterone acetate,
- ethinyloestradiol with norgestrel,
- finasteride,
- fumaric acid esters,
- hydrocortisone,
- hyperbaric oxygen therapy,
- intravenous antibiotics,
- isoniazid,
- laser and photodynamic therapies,
- MABp1 [anti-interleukin (anti-IL)-1 therapy],
- methotrexate,
- oral prednisolone,
- oral zinc,
- phototherapy,
- photochemotherapy,
- radiotherapy,
- secukinumab,
- spironolactone,
- staphage lysate,
- tolmetin sodium and
- ustekinumab for people with HS that is unresponsive to conventional systemic therapy.

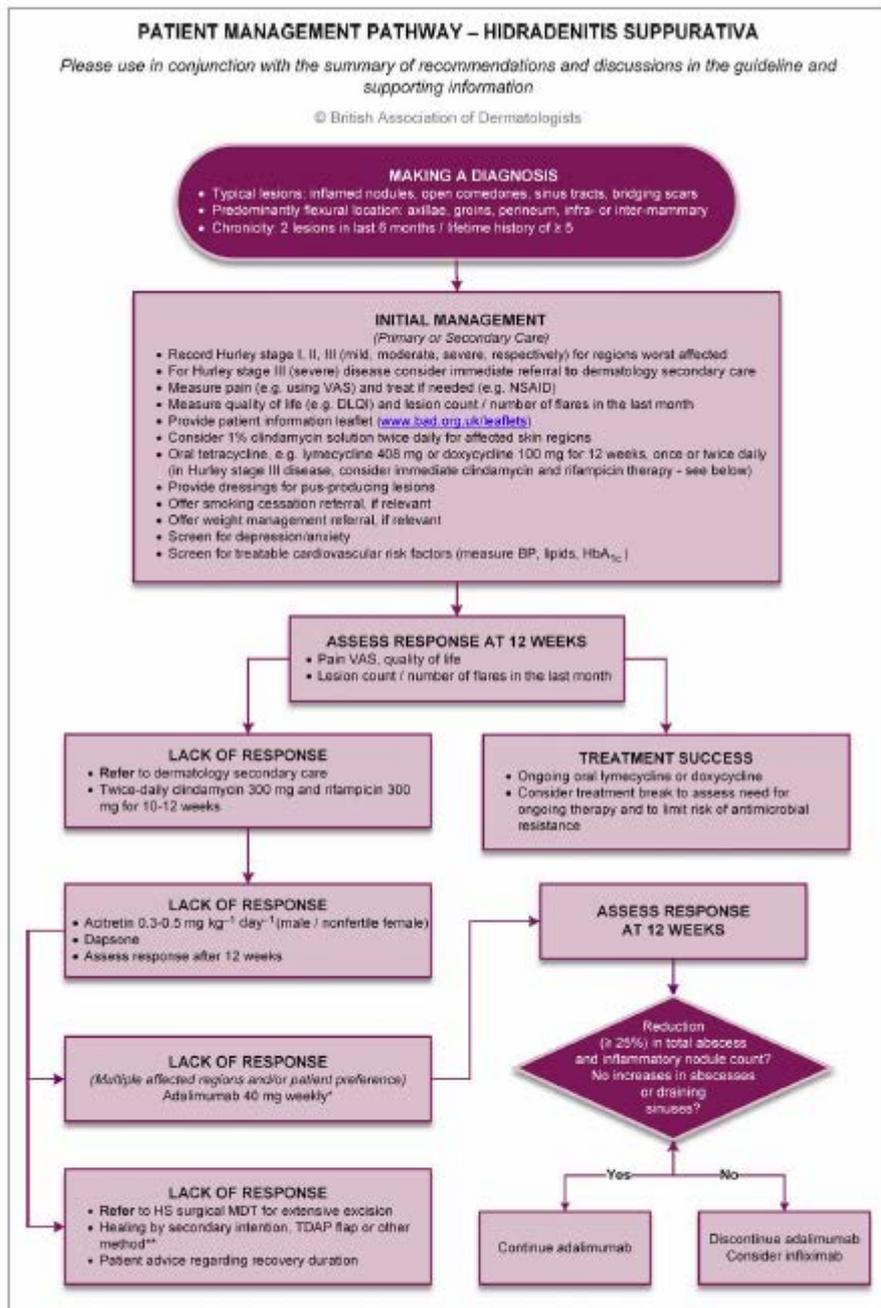


Fig 1. Management pathway for people with HS. *Licensed for use in those aged 12 years and above. **Surgical interventions are relatively underrepresented in the management pathway because evidence of high quality, in the form of randomized controlled trials, is sparse. BP, blood pressure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; HS, hidradenitis suppurativa; MDT, multidisciplinary team; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; TDAP, thoracodorsal artery perforator; VAS, visual analogue scale.

Zouboulis et al., 2019 [7].

HS ALLIANCE working group

Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to develop international consensus recommendations for the treatment and management of patients with HS, which go beyond the current guidelines and provide practical suggestions on how tools and treatments should be used.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Unklar ob Patienten repräsentiert;
- 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/Medline, The Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, BIOSIS and Web of Science between August 1996 and the date of this review (August 2016)

Recommendations

Table 1 Recommendations for assessment of comorbid disorders in patients with HS

What comorbidity-related screening should be assessed in patients with HS?	
Comorbidities and risk factors for HS include (evidence level, grade of recommendation): <ul style="list-style-type: none">• Smoking (1, A)• Cardiovascular disease (2, B)• Metabolic syndrome (2, B)• Obesity (2, B)• Depression (3, B)• Diabetes mellitus (3, B)• Hypertension (3, B)• Hypertriglyceridemia (3, B)• Spondyloarthritis (3, B)• Crohn's disease (4, C) Treatment of HS should include careful assessment of comorbid disorders and risk factors, referral for appropriate diagnosis and treatment when needed and consideration of the impact of these factors on HS treatment decisions. Pretreatment screening should be performed where necessary	Consensus (93%) <ul style="list-style-type: none">• 0% range 1–3• 7% range 4–6• 93% range 7–9
Weight loss/reduction in body mass index (obese patient; BMI ≥ 30) can be effective in reducing severity of disease in the long term ^{12,16} (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none">• 0% range 1–3• 0% range 4–6• 100% range 7–9
When assessing patients, particular emphasis should be paid to psychological comorbidity ¹⁸ (evidence level 5, grade of recommendation D).	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none">• 0% range 1–3• 0% range 4–6• 100% range 7–9
In patients with chronic perianal and perineal HS, and in particular in the presence of fistulas, the possibility of Crohn's disease should be considered ²¹ (evidence level 5, grade of recommendation D).	Consensus (96%) <ul style="list-style-type: none">• 4% range 1–3• 0% range 4–6• 96% range 7–9
The potential for malignant transformation in patients with chronic HS should be recognized ²⁰ (evidence level 5, grade of recommendation D).	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none">• 0% range 1–3• 0% range 4–6• 100% range 7–9

Table 2 Recommendations for medical treatment of HS

Which non-biologic therapies are effective in the short, medium and long term for the treatment of HS?	
There are very few long-term data ^{26,33,34}	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
In Hurley stage IV/III patients presenting with several active lesions, systemic clindamycin and rifampicin (dosage: 300 mg twice daily) should be administered for an average length of 10 weeks ^{24–27} (evidence level 4, grade of recommendation C). Local antibiotic guidelines should be followed The S1 European guidelines recommend that antibiotics should be used for up to 3 months and reintroduced in case of recurrence under the requirement that they were effective at the last time of use ¹ (evidence level 5, grade of recommendation D)	Consensus (100%) [after revote] <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
Systemic acitretin may be considered as a third-line therapy for patients with mild/moderate HS ^{35–38} (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
Which antibiotics are and are not efficacious for the treatment of HS and how should they be used?	
In Hurley stage III patients with mild localized HS with few lesions, topical clindamycin 1% is a possible therapy, especially in the absence of deep inflammatory lesions (abscesses). ²³ The topical formulation may be administered twice daily for a maximum of 3 months. Resistance to clindamycin has changed since reviewed studies were completed; therefore, local antibiotic guidelines should be followed (evidence level 2, grade of recommendation B).	Consensus (92%) [after revote] <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 8% range 4–6 • 92% range 7–9
In Hurley stage III patients presenting with several lesions and frequent exacerbations, the therapeutic group of systemic tetracyclines may be considered ²³ (evidence level 2, grade of recommendation B). However, many countries use other derivatives from the same group (e.g. doxycycline, minocycline), for which there is no high-level evidence. Only one antibiotic of the same class should be used for a maximum of 12 weeks. Local antibiotic guidelines should be followed.	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
In Hurley stage IV/III patients presenting with several active lesions, systemic clindamycin and rifampicin (dosage: 300 mg twice daily) should be administered for an average length of 10 weeks ^{24–27} (evidence level 4, grade of recommendation C). Local antibiotic guidelines should be followed.	Consensus (96%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 4% range 4–6 • 96% range 7–9
A triple regimen of rifampicin (10 mg/kg once daily), moxifloxacin (400 mg once daily) and metronidazole (500 mg thrice daily) administered for up to 12 weeks, with metronidazole discontinuation at week 6, may offer efficacy in Hurley stage I and II patients, but should be used with appropriate monitoring ³⁹ (evidence level 4, grade of recommendation C). Local antibiotic guidelines should be followed.	Consensus (81%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 19% range 4–6 • 81% range 7–9
In selected patients with severe HS, a 6-week course of intravenous ertapenem (1 g daily) with consolidation treatment of rifampicin/moxifloxacin/metronidazole may be considered ⁴⁰ (evidence level 4, grade of recommendation C). Local antibiotic guidelines should be followed.	Consensus (88%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 12% range 4–6 • 88% range 7–9
Antibiotics studied in HS (evidence level, grade of recommendation): <ul style="list-style-type: none"> • Topical clindamycin 1% (2, B) • Systemic tetracyclines (2, B) • Combination therapy of systemic clindamycin and rifampicin (4, C) • Triple regimen of rifampicin, moxifloxacin and metronidazole (single study) (4, C) • Intravenous ertapenem (single study) (4, C) • Systemic dapsone (single study)⁴¹ (4, C) 	Consensus (96%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 4% range 4–6 • 96% range 7–9
There is no evidence for the use of other antibiotics	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
The S1 European guidelines recommend that antibiotics should be used for up to 3 months and reintroduced in case of recurrence under the requirement that they were effective at the last time of use ¹ (evidence level 5, grade of recommendation D).	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
In HS, microbiological cultures are not useful (evidence level 5, grade of recommendation D)	Consensus (92%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 8% range 4–6 • 92% range 7–9

How and when in the disease course of HS should biologics be introduced?	
There are few RCTs and little high-quality evidence	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
Adalimumab should be considered as first-choice biologic agent in moderate/severe HS after failure of conventional treatments ^{28–30} (evidence level 2, grade of recommendation B).	Consensus (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
Infliximab has also been shown to be effective and should be considered as a second-line biologic for moderate/severe HS ³¹ (evidence level 2, grade of recommendation B).	Consensus (81%) <ul style="list-style-type: none"> • 4% range 1–3 • 15% range 4–6 • 81% range 7–9
Anakinra (evidence level 2, grade of recommendation B) has also been shown to be effective and should be considered as a third-line biologic for moderate/severe HS ³² . Ustekinumab (evidence level 4, grade of recommendation C) is a potentially effective treatment for moderate/severe HS ⁴² .	Consensus (84%) <ul style="list-style-type: none"> • 4% range 1–3 • 12% range 4–6 • 84% range 7–9
Etanercept is not effective for the treatment of HS ⁴³ (evidence level 2, grade of recommendation B).	Consensus (96%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 4% range 4–6 • 96% range 7–9
When should (any) combinations of medical treatments be considered for patients with HS and what combinations should be used?	
Evidence for the use of combination therapy in HS is limited	Consensus (92%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 8% range 4–6 • 92% range 7–9
In Hurley stage III/IV patients presenting with several active lesions, systemic clindamycin and rifampicin (dosage: 300 mg twice daily) should be administered for an average length of 10 weeks ^{24–27} (evidence level 4, grade of recommendation C). Local antibiotic prescribing guidelines should be followed.	Consensus (100%) [after revote] <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
A triple regimen of rifampicin (10 mg/kg once daily), moxifloxacin (400 mg once daily) and metronidazole (500 mg thrice daily) administered for up to 12 weeks, with metronidazole discontinuation at week 6, may offer efficacy in Hurley stage I and II patients, but should be used with appropriate monitoring ³⁹ (evidence level 4, grade of recommendation C). Local antibiotic prescribing guidelines should be followed.	Consensus (100%) [after revote] <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
In Hurley stage I/II, the combination of oral zinc gluconate (30 mg thrice daily) and topical triclosan 2% (twice daily) may be considered as a treatment option ⁴⁴ (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (81%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 19% range 4–6 • 81% range 7–9
Intralesional steroids may be helpful for acute inflammatory nodules in combination with other treatments at all Hurley stages ⁴⁵ (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (80.8%) <ul style="list-style-type: none"> • 11.5% range 1–3 • 7.7% range 4–6 • 80.8% range 7–9
Low-dose systemic corticosteroids (10 mg prednisolone equivalent per day) may be an effective adjunct in recalcitrant HS ⁴⁶ (evidence level 4, grade of recommendation C). Long-term corticosteroid treatment should be used with appropriate caution.	Consensus (96%) <ul style="list-style-type: none"> • 0% range 1–3 • 4% range 4–6 • 96% range 7–9

Table 3 Recommendations for surgical treatment of HS

Which types of surgery may benefit patients with HS?	
Case and cohort studies used variable definitions of recurrence and a wide range of follow-up time and, therefore, cannot be compared.	Consensus (100%) • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
In acute situations, surgical incision and drainage of tense and painful abscesses, i.e. fluctuant lesions, may be performed. However, incision and drainage should not be considered as a sole treatment because recurrence is almost inevitable ^{47–50} (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (100%) • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
Surgical procedures, such as limited excision, deroofting and STEEP, can be used for solitary lesions of the disease. They could be performed for recurrent HS lesions at fixed locations or fistula/sinus tract formation in limited areas ⁵¹ (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (100%) • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
Wide excision of the entire affected area, with removal of (non-)inflamed sinuses, nodules and scar tissue, may be performed in Hurley stage III to prevent recurrence ^{53–55} (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (96%) • 0% range 1–3 • 4% range 4–6 • 96% range 7–9
Chronic HS lesions that have not shown any signs of inflammation for a prolonged period of time may be excised to prevent further recurrence ^{56,57} (evidence level 5, grade of recommendation D).	Consensus (78%) • 7% range 1–3 • 15% range 4–6 • 78% range 7–9
Special attention should be paid to patients with perianal and/or perineal HS due to the possible existence of anal, urethral and vaginal fistulas and presence of squamous cell carcinoma ^{47,58} (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (92.6%) • 3.7% range 1–3 • 3.7% range 4–6 • 92.6% range 7–9
CO ₂ ablative laser treatment is an effective alternative method to electrosurgical or cold steel techniques ^{59,60} (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (100%) • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
How should medical and surgical treatments be integrated?	
There are no RCTs describing the combination of medical and surgical treatments	Consensus (92.6%) • 3.7% range 1–3 • 3.7% range 4–6 • 92.6% range 7–9
Pre- and postoperative biologic therapy may lead to a lower recurrence rate and a longer disease-free interval ^{61,62} (evidence level 4, grade of recommendation C).	Consensus (89%) • 0% range 1–3 • 11% range 4–6 • 89% range 7–9
There is no current literature regarding adverse events when integrating biologic therapy and surgery in HS patients. Studies in other immune-mediated diseases are insufficient to advise preoperative interruption of biologics (evidence level 5, grade of recommendation D).	Consensus (100%) • 0% range 1–3 • 0% range 4–6 • 100% range 7–9
Adalimumab reduces the need for surgical procedures (incisions and drainage) ²⁹ (evidence level 2, grade of recommendation C).	Consensus (85.7%) • 3.6% range 1–3 • 10.7% range 4–6 • 85.7% range 7–9

Gulliver et al., 2016 [1].

Subcommittee of the European Dermatology Forum

Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to produce a comprehensive and rational approach for this debilitating and devastating chronic recurrent inflammatory disorder of the skin.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Angabe Suchzeitraum und Recherchestrategie fehlt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren teilweise dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind größtenteils mit der zugrundeliegenden Evidenz verknüpft;
- Keine Angabe ob regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

Table 2 Category or Evidence/
Strength of Recommendation
Rating Scale

Category of Evidence	Strength of Recommendation
Ia: Meta-analysis of randomized controlled trials	A: Category I evidence
Ib: Randomized controlled trial	
IIa: Controlled study without randomization	B: Category II evidence or extrapolated from category I evidence
IIb: Quasi-experimental study	
III: Non-experimental descriptive studies such as comparative, correlation and case-control studies	C: Category III evidence or extrapolated from category I or II evidence
IV: Expert committee reports or opinion or clinical experience of respected authorities, or both	D: Category IV evidence or extrapolated from category II or III evidence

Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* April 2008; 336: 924. Last accessed February 2014.

Sonstige methodische Hinweise

- Die LL erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird sie jedoch ergänzend dargestellt.

Recommendations

Therapy	Category of Evidence	Strength of Recommendation
1st Line		
Clindamycin (topical) ¹	IIb	Possible B
Clindamycin/Rifampicin (oral) ²	III	C
Adalimumab (subcutaneous) ³	Ib	A
Tetracycline (oral)	IIb	B
Surgery		
Excision or Curettage of Individual Lesions	III	C
Total Excision of the Lesions and Surrounding Hair-Bearing Skin	IIb	B
Second Intention Healing	IIb	B
Primary Closure	III	C
Reconstruction with Skin Grafting & NPWT	III	C
Reconstruction with Flap Plasty	Ia/IIa	A/B
Deroofing	IV	D
Carbon Dioxide Laser Therapy	Ib	A
Nd:YAG Laser	Ib	A
IPL	IV	D
2nd Line		
Zinc Gluconate	III	C
Resorcinol	III	C
Intralesional Corticosteroids	IV	D
Systemic Corticosteroids	IV	D
Infliximab	Ib/IIa	B
Acitretin/Etretinate	III	C
3rd Line		
Colchicine	IV	D
Botulinum Toxin	IV	D
Isotretinoin	IV	D
Dapsone	IV	D
Cyclosporine	IV	D
Hormones	IV	D
Pain Control		
NSAIDS	IV	D
Opiates	IV	D
Dressings		
No studies have been published to date on the use of specific dressing or wound care methodology in HS. Choice of dressing is based on clinical experience.	IV	D

1. Single double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Hurley stage 1–2.

2. Evaluated in case series.

3. Multiple prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Pioneer 1 and 2).

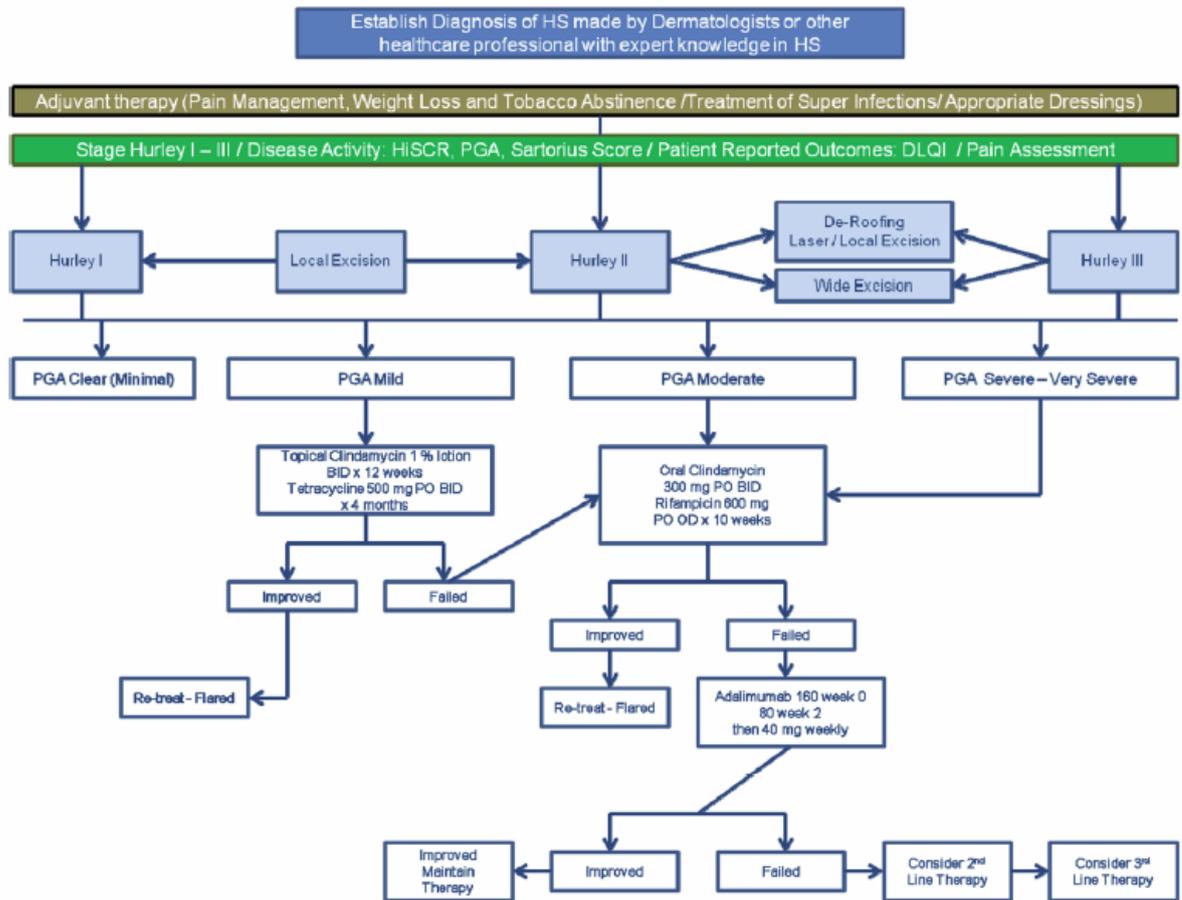


Fig. 1 Algorithm

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2019)
am 03.04.2019

#	Suchfrage
1	[mh "hidradenitis suppurativa"] explode all trees
2	(acne and invers*):ti,ab,kw
3	(hidradeniti* and suppurativ*):ti,ab,kw
4	(velpeau* or verneuil*):ti,ab,kw and disease* :ti,ab,kw
5	(pyodermia fistulans sinifica):ti,ab,kw
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
7	#6 Publication Year from 04.2014 to 04.2019
8	#7 Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.04.2019

#	Suchfrage
1	hidradenitis suppurativa[mh]
2	acne[tiab] AND invers*[tiab]
3	hidradeniti*[tiab] AND suppurativ*[tiab]
4	(velpeau*[tiab] OR verneuil*[tiab]) AND disease*[tiab]
5	pyodermia fistulans sinifica[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) 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 studies[pt] OR validation studies[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]))))))))))))))
8	((#7) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.04.2019

#	Suchfrage
1	hidradenitis suppurativa[mh]
2	acne[tiab] AND invers*[tiab]
3	hidradeniti*[tiab] AND suppurativ*[tiab]
4	(velpeau*[tiab] OR verneuil*[tiab]) AND disease*[tiab]
5	pyodermia fistulans sinifica[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(((#7) AND ("2014/04/01"[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]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T.** Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the european guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(3):343-351.
2. **Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol* 2018.
3. **Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al.** Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(10):CD010081. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.
4. **Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al.** Interventions for hidradenitis suppurativa: a cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol* 2016;174(5):970-978.
5. **Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, Zwingerman N, Moazenzadeh M, Bashash M, et al.** Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5 Suppl 1):S70-77.
6. **Tchero H, Herlin C, Bekara F, Fluieraru S, Teot L.** Hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of therapeutic interventions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019 [Epub ahead of print].
7. **Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horvath B, Hughes R, et al.** Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(1):19-31.