



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

### **über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)**

Vom 17. August 2017

#### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Secukinumab (Cosentyx®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten .....	10
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## **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, der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels oder zum maßgeblichen Zeitpunkt an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Secukinumab ist der 1. März 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO am 28. Februar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nachdem der Wirkstoff Secukinumab erstmalig zum 1. Juni 2015 mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt. Mit Beschluss vom 27. November 2015 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a SGB V festgestellt, dass für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (Patientenpopulation A) ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hatte aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien einen indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Aus den

vorgelegten Daten ließen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufwiesen.

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Patientenpopulation B) wurde ein Zusatznutzen für Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

In seiner Sitzung am 2. Februar 2017 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 35a Absatz 5 SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie PRIME (RCT, 24-Wochen-Daten) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 2. Februar 2017 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Secukinumab 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Secukinumab 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

Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie<sup>2</sup>, orale PUVA, NB<sup>3</sup>-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

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

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.

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

- zu 1. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat und Ixekizumab zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, phototherapeutische sowie photochemotherapeutische Verfahren wie z.B. NB-UV-B-Bestrahlungen, die Balneophototherapie (Photosoletherapie oder Bade-PUVA) sowie die PUVA-Therapie in Betracht.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

<sup>3</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.

Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Adalimumab liegen noch nicht ausreichend Erfahrungen in der systemischen Firstline-Therapie vor. Empfehlungen aus den Leitlinien sehen zudem übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie. Der Wirkstoff Ixekizumab wurde erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt. Somit kommen die Biologika Adalimumab und Ixekizumab nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie in Betracht.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B) als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind, und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Ver-

gleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:

#### Patientenpopulation A

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vor.

#### Begründung:

Der Bewertung liegen die Ergebnisse aus der vorgelegten Studie PRIME (CAIN457ADE06) zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, in der Secukinumab mit Fumarsäureester verglichen wurde. Die Erhebung der klinischen Endpunkte PASI und NAPS1 erfolgte durch verblindete Prüfarzte. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patienten sollten seit mindestens 6 Monaten erkrankt sein und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien oder Phototherapien (z.B. UV-A, UV-B, Balneophototherapie ohne Psoralen oder andere UV-verstärkende Badezusätze) nur unzureichend therapiert worden sein. Der Schweregrad der Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) > 10, eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) von > 10 % sowie einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von > 10. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Secukinumab oder Fumarsäureester zugeteilt. Die Gesamtpopulation der Studie umfasste 202 Patienten (105 Patienten im Secukinumab-Arm und 97 Patienten im Fumarsäureester-Arm). Die Behandlung mit Secukinumab oder Fumarsäureester sollte in beiden Studienarmen über 24 Wochen erfolgen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

In der Studie PRIME traten keine Todesfälle auf.

#### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90) und der Symptomatik des Nagelbefalls (NAPS1 100) dargestellt. Krankheitsspezifische Symptome wie Schmerz, Juckreiz und Schuppung wurden in der Studie PRIME nicht als separate Endpunkte erhoben, obgleich dies zur Beurteilung der Symptomatik hilfreich gewesen wäre.

### Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).

#### *Remission (PASI 100)*

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Für die Zeit bis zum Ereignis PASI 100 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester (HR 25,65 [95 %-KI 6,17;106,66]; p-Wert < 0,001). Zu Woche 24 erreichten 45 % im Secukinumab-Arm einen PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Fumarsäureester-Arm waren es hingegen nur 6 %. Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.

#### *PASI 75- und PASI 90-Response*

Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) zeigen sich hinsichtlich der medianen Zeit, in der eine Verbesserung um 75 % bzw. 90 % erreicht wurde (PASI 75: HR 9,84 [95 %-KI 5,51;17,57]; p-Wert < 0,001; PASI 90: HR 9,75 [95 %-KI 5,08;18,72]; p-Wert < 0,001), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab gegenüber Fumarsäureester. Zu Woche 24 erreichten 92 % der Patienten im Secukinumab-Arm einen PASI 75-Response vs. 48 % der Patienten im Fumarsäureester-Arm. Einen PASI 90-Response erreichten 76 % der Patienten unter der Secukinumab-Therapie und 31 % der Patienten unter der Fumarsäureester-Therapie. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.

### Nail Psoriasis Severity Index

Der NPSI ist ein validiertes Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen. Bei der

Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder ein Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Anteil der Patienten mit einem NAPSI 100 zu Woche 24 herangezogen.

#### *Symptomatik Nagelbeteiligung (NAPSI 100)*

Eine Reduktion im NAPSI um 100 % (NAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet. Zu Studienbeginn wurde der Anteil der Patienten ermittelt, bei denen auch die Fingernägel und ggf. die Fußnägel von der Krankheit betroffen waren. Im Verlauf der Studie wurde der NAPSI bei den Patienten systematisch erhoben, bei denen zu Beginn der Studie ein Nagelbefall festgestellt worden war (NAPSI > 0). Es zeigt sich für den NAPSI 100 bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Lebensqualität**

#### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester (HR 4,49 [95 %-KI 2,69;7,47]; p-Wert < 0,001). Basierend auf den Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, war der Patientenanteil im Secukinumab-Arm ebenfalls größer als im Fumarsäureester-Arm (72 % vs. 35 %).

#### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

Als weiteres Lebensqualitäts-Instrument wurden die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 in der Studie herangezogen. Hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Herleitung der vom pharmazeutischen Hersteller verwendeten Größenordnung der MIDs für die Responderauswertungen zum SF-36 (MCS und PCS) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht hinreichend begründet und konnten somit für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von  $\geq 5$  als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden.

## **Nebenwirkungen**

### *SUE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Spezifische UE*

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester (2 % vs. 40 %; RR 0,05 [95%-KI 0,01;0,19]; p-Wert < 0,001). Die häufigsten Ursachen für einen Abbruch der Fumarsäureester-Therapie stellten mit jeweils 15 % Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12 % der Patienten erkrankten an einer Lymphopenie) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhoe) dar.

## Gesamtbewertung

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab gegenüber Fumarsäureester. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität finden sich ebenfalls große Effekte, die einen deutlichen Vorteil von Secukinumab gegenüber Fumarsäureester belegen. Im Rahmen der 24-wöchigen Studiendauer ergeben sich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen weitere positive Effekte. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ebenfalls ein geringerer Schaden zugunsten von Secukinumab gegenüber Fumarsäureester. Auch wenn die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Symptomatik nicht explizit erhoben wurden, waren die Effekte insbesondere bei den Endpunkten Remission (PASI 100) und krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) so groß, sodass die fehlende Erhebung dieser Symptome zu keiner Verringerung im Ausmaß des Zusatznutzens führte.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf alle untersuchten Morbiditätsendpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher als beträchtlich eingestuft.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Trotz des offenen Studiendesigns erfolgte seitens der Prüfarzte eine verblindete Erhebung der Endpunkte PASI und NAPS1. Auf der Ebene der patientenberichteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies trifft insbesondere für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1, SF-36) und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.

Es ist unklar, wann die mit UE in Zusammenhang stehenden Studienabbrüche im Studienverlauf auftraten und ob und inwiefern dies zu unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträumen zwischen den Studienarmen geführt hat.

In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Secukinumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung eines derart großen Effekts allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.

Es wird daher insgesamt ein Hinweis für die Aussagesicherheit abgeleitet.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015<sup>4</sup>.

### 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: 1. August 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf)

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2017).

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 Abbruch-

---

<sup>4</sup> Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

kriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1 - 3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Balneo-PUVA: Methoxsalen+ UV-A	3 - 4 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich <sup>5</sup>	
Photosoletherapie <sup>6</sup>	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen + UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB <sup>3</sup> -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

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 ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

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

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>7</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunter-

<sup>5</sup> Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3 - 5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

<sup>6</sup> Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)

schiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Secukinumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche 4. Jede 300 mg Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten vier Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Fumarsäureester können patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden. Demnach können 1 - 6 Tabletten am Tag verteilt als 1 - 3 malige Gabe eingenommen werden. Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Spanne angegeben.

Ciclosporin wird Körpergewicht abhängig dosiert, eine Tagesdosis von 2,5 - 5 mg/kg wird laut Fachinformation empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 - 381,5 mg bei einem angesetzten Körpergewicht von 76,3 kg. Aus diesem Grund wird für den Verbrauch und die Kosten eine Tagesdosis von 200 – 375 mg angesetzt, welche mittels Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden.

Die empfohlene Dosis von Methotrexat (MTX) umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/Woche bis maximal 30 mg/Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5 – 30 mg/Woche der Zulassung von Methotrexat in dieser Indikation.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP / FS	24 FP / FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg <sup>8</sup>	120 – 720 mg/Tag	200 Tab	365 – 2.190 Tab
Ciclosporin	25 - 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1.825 Kap <sup>9</sup>
Methotrexat	7,5 - 15 mg	7,5 - 30 mg/Woche	30 Tab	52 - 104 Tab

Verwendete Abkürzung: Fertipen [FP]/ Fertigspritzen [FS]/ Tabletten [Tab]/ Kapseln [Kap]

### Phototherapie

Die Balneo-PUVA wird gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen 3 - 4 mal die Woche angewendet. Bei der Behandlungsdauer ergibt sich somit eine Spanne von 3 Bädern wöchentlich über 4 Wochen bis zu 4 Bädern die Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen. Die Bäder können als Teil- oder Vollbäder durchgeführt werden.

<sup>8</sup> Das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm® besteht aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

<sup>9</sup> Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Balneo-PUVA	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>10</sup>	3 - 4 x wöchentlich	41,91 € <sup>11</sup>	patienten-individuell
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>10</sup>	patienten-individuell	41,91 € <sup>11</sup>	patienten-individuell
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patienten-individuell	5,79 € <sup>12</sup> 3,69 €	patienten-individuell
NB <sup>3</sup> -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patienten-individuell	5,79 € <sup>10</sup>	patienten-individuell

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € <sup>13</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € <sup>13</sup> , 75,89 € <sup>14</sup> ]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € <sup>15</sup>	96,58 € [1,77 € <sup>13</sup> , 7,50 € <sup>14</sup> ]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € <sup>15</sup>	185,16 € [1,77 € <sup>13</sup> , 15,11 € <sup>14</sup> ]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € <sup>15</sup>	363,51 € [1,77 € <sup>13</sup> , 30,43 € <sup>14</sup> ]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € <sup>15</sup>	29,88 € [1,77 € <sup>13</sup> , 1,77 € <sup>14</sup> ]
Methotrexat 15 mg	57,45 € <sup>15</sup>	52,00 € [1,77 € <sup>13</sup> , 3,68 € <sup>14</sup> ]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € <sup>13</sup> , 9,64 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer Taxe: 1. August 2017

<sup>10</sup> Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

<sup>11</sup> Betrag nur einmal am Behandlungstag.

<sup>12</sup> Betrag je Sitzung.

<sup>13</sup> Rabatt nach §130

<sup>14</sup> Rabatt nach §130a

<sup>15</sup> Festbetrag

### 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. Oktober 2016, eingegangen am 7. Oktober 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. November 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. November 2016 statt.

Am 28. Februar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. März 2017 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 30. Mai 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2017 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt.

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 8. August 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juli 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juli 2017 1. August 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken