



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

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Secukinumab

Vom 17. August 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	17
6. Anhang	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B. Bewertungsverfahren.....	31
1. Bewertungsgrundlagen	31
2. Bewertungsentscheidung.....	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2 Nutzenbewertung	31
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4 Therapiekosten.....	31
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40

5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	40
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	53
5.3	Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD	63
5.4	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	68
5.5	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	74
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	86
5.7	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	94
5.8	Stellungnahme der LEO Pharma GmbH	104
5.9	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	110
5.10	Stellungnahme Professor Augustin, DDG und Regionale Psoriasisnetze	116
5.11	Stellungnahme Professor Sticherling/ Professor Reich.....	134
D.	Anlagen	139
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	139
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	160

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, 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) 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 Methoden¹ 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.

¹ 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 (Balneophototherapie², orale PUVA, NB³-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.

² IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

³ 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 NAPSI erfolgte durch verblindete Prüfärzte. 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 (NAPSI 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 NAPSI 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 ≥ 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 PASI100 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 NAPS. 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 2015⁴.

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

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-

⁴ 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 ⁵	
Photosoletherapie ^{5,6}	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen + UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB3-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 kg⁷, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede

⁵ 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.

⁶ Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

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 ⁸	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 ⁹
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.

⁸ Das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm[®] besteht aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

⁹ 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) ¹⁰	3 - 4 x wöchentlich	41,91 € ¹¹	patientenindividuell
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁰	patientenindividuell	41,91 € ¹¹	patientenindividuell
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patientenindividuell	5,79 € ¹² 3,69 €	patientenindividuell
NB ³ -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patientenindividuell	5,79 € ¹⁰	patientenindividuell

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 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹³ , 75,89 € ¹⁴]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € ¹⁵	96,58 € [1,77 € ¹³ , 7,50 € ¹⁴]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € ¹⁵	185,16 € [1,77 € ¹³ , 15,11 € ¹⁴]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € ¹⁵	363,51 € [1,77 € ¹³ , 30,43 € ¹⁴]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁵	29,88 € [1,77 € ¹³ , 1,77 € ¹⁴]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁵	52,00 € [1,77 € ¹³ , 3,68 € ¹⁴]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € ¹³ , 9,64 € ¹⁴]

Stand Lauer Taxe: 1. August 2017

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

¹¹ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

¹² Betrag je Sitzung.

¹³ Rabatt nach §130

¹⁴ Rabatt nach §130a

¹⁵ 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 - Secuki-
numab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)**

Vom 17. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlos-
sen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung
(Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz.
Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. August 2017 (BAnz AT 17.08.2017 B3), wie
folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Secukinumab in der Fassung des Beschlus-
ses vom 27. November 2015 (BAnz AT 29.12.2015 B4) wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 wird Buchstabe a ersetzt durch die Angabe

„Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) 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 (Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB²-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Ergebnisse der Studie PRIME (CAIN457ADE06) nach Endpunkten:

Endpunktkategorie	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
PRIME					
Mortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					
Morbidität					
PASI					
Remission (PASI 100)	105	5,55 [3,71; n. e.] 47,59 (45,32) ^{b)}	95	n. e. 6,08 (6,40) ^{b)}	25,65 [6,17; 106,66] < 0,001
Response (PASI 90)	105	1,97 [1,87; 2,46] 80,29 (76,47) ^{b)}	95	5,82 [5,59; n. e.] 29,04 (30,57) ^{b)}	9,75 [5,08; 18,72] < 0,001
Response (PASI 75)	105	1,35 [0,99; 1,41] 96,64 (92,04) ^{b)}	95	4,63 [4,07; 5,68] 45,38 (47,77) ^{b)}	9,84 [5,51; 17,57] < 0,001

¹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

² Schmalband-UVB (311 nm)

	N ^{c)}	Patienten mit Ereignis ^{d)} n (%)		N ^{c)}	Patienten mit Ereignis ^{d)} n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik Nagelbefall							
NAPSI 100	56	12,06 (21,54)		49	1,75 (3,57)		6,73 [0,96; 47,16]; 0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
DLQI (0 oder 1)	105	2,33 [1,87; 2,79] 75,26 (71,68) ^{e)}		95	5,68 [5,55; n. e.] 33,34 (35,09) ^{e)}		4,49 [2,69; 7,47] < 0,001
	N ^{f)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^{g)} (SE)	N ^{f)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^{g)} (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^{g)}
SF-36							
PCS	105	48,23 (8,22)	6,13 (0,74)	95	48,03 (9,12)	5,13 (1,02)	1,01 [-1,13; 3,14] 0,355
MCS	105	39,98 (11,98)	11,56 (0,95)	95	40,69 (11,31)	9,31 (1,25)	2,24 [-0,35; 4,84] 0,090
Endpunktkategorie	Secukinumab			Fumarsäureester			Secukinumab vs. Fumarsäureester
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
Nebenwirkungen							
UE (ergänzende Darstellung)	105	0,76 [0,43; 1,25] 88 (83,81)		95	0,33 [0,20; 0,46] 90 (94,74)		-
SUE	105	n. e. 4 (3,81)		95	n. e. 4 (4,21)		1,22 [0,26; 5,62] 0,802
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	2,83 [1,68; 5,09] 66 (62,86)		95	2,86 [2,53; 4,37] 51 (53,68)		1,11 [0,74; 1,67] 0,610
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	n. e. 6 (5,71)		95	n. e. 35 (36,84)		0,11 [0,05; 0,26] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	n. e. 23 (21,90)		95	0,79 [0,62; 1,28] 81 (85,26)		0,09 [0,05; 0,17] < 0,001
Hitzegefühl	105	n. e. 1 (0,95)		95	n. e. 34 (35,79)		0,02 [0,00; 0,16] < 0,001

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UE	105	2 (1,90)	95	38 (40,00)	0,05 [0,01; 0,19] < 0,001 ^{h)}

^{a)} Effekt, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell.

^{b)} Daten der Analyse zu Woche 24 mit Ersetzung fehlender Werte mittels Multiple-Imputation.

^{c)} Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, bestehend aus Patientinnen und Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn.

^{d)} Fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt. Daher ergeben sich Nachkommastellen bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten.

^{e)} Daten der Analyse zu Woche 24 mit Ersetzung fehlender Werte mittels Multiple-Imputation. Der Effektschätzer ist RR = 2,06; 95 %-KI [1,36; 3,12]; p = 0,001.

^{f)} Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^{g)} Effekt, KI und p-Werte: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Studienzentrum und Baseline-Werte, mit Ersetzung von fehlenden Werten mittels Multipler Imputation.

^{h)} Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Component Summary Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary Score; RR: relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus “

2. Die bisherigen Fußnoten 1 bis 22 werden die Fußnoten 2 bis 23.
3. In Nummer 2 werden in Buchstabe A die Wörter „und/oder Phototherapie geeignet sind“ ersetzt durch die Wörter „Therapie in Frage kommen“.
4. In Nummer 3 wird die Angabe „(letzter Zugriff: 6. Oktober 2015)“ durch die Angabe „(letzter Zugriff: 1. August 2017)“ ersetzt.

5. Nummer 4 wird wie folgt geändert:

a) In der Tabelle unter der Überschrift „Behandlungsdauer:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„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 ⁹	
Photosoletherapie ^{9,10}	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen + UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB-UV-B ¹	patientenindividuell unterschiedlich“		

b) In der Tabelle unter der Überschrift „Verbrauch:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ¹¹	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 ¹²
Methotrexat	7,5 - 15 mg	7,5 - 30 mg/Woche	30 Tab	52 - 104 Tab
Orale PUVA: Methoxsalen +UV-A	patientenindividuell unterschiedlich			
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
NB ¹ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich“			

c) Die bisherigen Fußnoten 9 – 23 werden die Fußnoten 9 – 19.

d) In der Überschrift „Kosten der Arzneimittel:“ werden die Wörter „für Patientenpopulation B“ angefügt.

e) In der Tabelle unter der Überschrift „Kosten der Arzneimittel:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹³ , 75,89 € ¹⁴]
Ciclosporin 25 mg	106,11 € ¹⁵	96,82 € [1,77 € ¹³ , 7,52 € ¹⁴]
Ciclosporin 50 mg	202,93 € ¹⁵	185,98 € [1,77 € ¹³ , 15,18 € ¹⁴]
Ciclosporin 100 mg	398,29 € ¹⁵	365,89 € [1,77 € ¹³ , 30,63 € ¹⁴]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁵	29,88 € [1,77 € ¹³ , 1,77 € ¹⁴]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁵	52,00 € [1,77 € ¹³ , 3,68 € ¹⁴]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € ¹³ , 9,64 € ¹⁴]

f) Die bisherigen Fußnoten 9 – 19 werden die Fußnoten 9 – 18.

g) In der Überschrift „Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:“ werden die Wörter „für Patientenpopulation B“ angefügt.

h) In der Tabelle unter der Überschrift „Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„Balneo-PUVA	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁸	patientenindividuell	40,88 € ¹⁹	-
Photosole-Therapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁷	patientenindividuell	40,88 € ²⁰	-
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patientenindividuell	5,65 € ²¹ 3,60 €	-
NB ¹ -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patientenindividuell	5,65 € ¹⁸	-“

i) Die bisherigen Fußnoten 9 – 18 werden die Fußnoten 9 – 14.

j) Unterhalb der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ wird die Tabelle wie folgt gefasst:
„Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Secukinumab	21.104,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5.984,39 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
Balneo-PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Orale PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
NB ² -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.08.2017)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Secukinumab	21 439,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab oder Infliximab o- der Ustekinumab	17 345,07 - 21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	69,40 – 164,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2015)“

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Secukinumab
(Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)**

Vom 17. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. August 2017 (BAnz AT 17.08.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Secukinumab in der Fassung des Beschlusses vom 27. November 2015 (BAnz AT 29.12.2015 B4) wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 wird Buchstabe a ersetzt durch die Angabe

„Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) 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

(Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB²-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Ergebnisse der Studie PRIME (CAIN457ADE06) nach Endpunkten:

Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ³
PRIME					
Mortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					
Morbidität					
PASI					
Remission (PASI 100)	105	5,55 [3,71; n. e.] 47,59 (45,32) ^b	95	n. e. 6,08 (6,40) ^b	25,65 [6,17; 106,66] < 0,001

¹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

² Schmalband-UVB (311 nm)



Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a		
Response (PASI 90)	105	1,97 [1,87; 2,46] 80,29 (76,47) ^b	95	5,82 [5,59; n. e.] 29,04 (30,57) ^b	9,75 [5,08; 18,72] < 0,001		
Response (PASI 75)	105	1,35 [0,99; 1,41] 96,64 (92,04) ^b	95	4,63 [4,07; 5,68] 45,38 (47,77) ^b	9,84 [5,51; 17,57] < 0,001		
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Symptomatik Nagelbefall							
NAPSI 100	56	12,06 (21,54)	49	1,75 (3,57)	6,73 [0,96; 47,16]; 0,055		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
DLQI (0 oder 1)	105	2,33 [1,87; 2,79] 75,26 (71,68) ^e	95	5,68 [5,55; n. e.] 33,34 (35,09) ^e	4,49 [2,69; 7,47] < 0,001		
	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^g (SE)	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^g (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^g
SF-36							
PCS	105	48,23 (8,22)	6,13 (0,74)	95	48,03 (9,12)	5,13 (1,02)	1,01 [-1,13; 3,14] 0,355
MCS	105	39,98 (11,98)	11,56 (0,95)	95	40,69 (11,31)	9,31 (1,25)	2,24 [-0,35; 4,84] 0,090
Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a		
Nebenwirkungen							
UE (ergänzende Darstellung)	105	0,76 [0,43; 1,25] 88 (83,81)	95	0,33 [0,20; 0,46] 90 (94,74)	-		
SUE	105	n. e. 4 (3,81)	95	n. e. 4 (4,21)	1,22 [0,26; 5,62] 0,802		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	2,83 [1,68; 5,09] 66 (62,86)	95	2,86 [2,53; 4,37] 51 (53,68)	1,11 [0,74; 1,67] 0,610		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	n. e. 6 (5,71)	95	n. e. 35 (36,84)	0,11 [0,05; 0,26] < 0,001		



Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	n. e. 23 (21,90)	95	0,79 [0,62; 1,28] 81 (85,26)	0,09 [0,05; 0,17] < 0,001
Hitzegefühl	105	n. e. 1 (0,95)	95	n. e. 34 (35,79)	0,02 [0,00; 0,16] < 0,001
Abbruch wegen UE	105	Patienten mit Ereignis n (%) 2 (1,90)	95	Patienten mit Ereignis n (%) 38 (40,00)	RR [95 %-KI]; p-Wert 0,05 [0,01; 0,19] < 0,001 ^h

- ^a Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell.
- ^b Daten der Analyse zu Woche 24 mit Ersetzung fehlender Werte mittels Multiple-Imputation.
- ^c Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, bestehend aus Patientinnen und Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn.
- ^d Fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt. Daher ergeben sich Nachkommastellen bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten.
- ^e Daten der Analyse zu Woche 24 mit Ersetzung fehlender Werte mittels Multiple-Imputation. Der Effektschätzer ist RR = 2,06; 95 %-KI [1,36; 3,12]; p = 0,001.
- ^f Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^g Effekt, KI und p-Werte: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Studienzentrum und Baseline-Werte, mit Ersetzung von fehlenden Werten mittels Multipler Imputation.
- ^h Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Component Summary Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary Score; RR: relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus^a

- Die bisherigen Fußnoten 1 bis 22 werden die Fußnoten 2 bis 23.
- In Nummer 2 werden in Buchstabe A die Wörter „und/oder Phototherapie geeignet sind“ ersetzt durch die Wörter „Therapie in Frage kommen“.
- In Nummer 3 wird die Angabe „(letzter Zugriff: 6. Oktober 2015)“ durch die Angabe „(letzter Zugriff: 1. August 2017)“ ersetzt.
- Nummer 4 wird wie folgt geändert:
 - In der Tabelle unter der Überschrift „Behandlungsdauer:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„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 ^g	
Photosoletherapie ^{g, 10}	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen + UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB-UV-B ^f	patientenindividuell unterschiedlich ^a		



b) In der Tabelle unter der Überschrift „Verbrauch:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ¹¹	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 ¹²
Methotrexat	7,5 – 15 mg	7,5 – 30 mg/Woche	30 Tab	52 – 104 Tab
Orale PUVA: Methoxsalen + UV-A	patientenindividuell unterschiedlich			
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
NB ¹ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich“			

c) Die bisherigen Fußnoten 9 bis 23 werden die Fußnoten 9 bis 19.

d) In der Überschrift „Kosten der Arzneimittel:“ werden die Wörter „für Patientenpopulation B“ angefügt.

e) In der Tabelle unter der Überschrift „Kosten der Arzneimittel:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹³ , 75,89 € ¹⁴]
Ciclosporin 25 mg	106,11 € ¹⁵	96,82 € [1,77 € ¹³ , 7,52 € ¹⁴]
Ciclosporin 50 mg	202,93 € ¹⁵	185,98 € [1,77 € ¹³ , 15,18 € ¹⁴]
Ciclosporin 100 mg	398,29 € ¹⁵	365,89 € [1,77 € ¹³ , 30,63 € ¹⁴]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁵	29,88 € [1,77 € ¹³ , 1,77 € ¹⁴]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁵	52,00 € [1,77 € ¹³ , 3,68 € ¹⁴]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € ¹³ , 9,64 € ¹⁴] ⁿ

f) Die bisherigen Fußnoten 9 bis 19 werden die Fußnoten 9 bis 18.

g) In der Überschrift „Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:“ werden die Wörter „für Patientenpopulation B“ angefügt.

h) In der Tabelle unter der Überschrift „Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:“ werden folgende Angaben gestrichen:

„Balneo-PUVA	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁸	patientenindividuell	40,88 € ¹⁹	–
Photosole-Therapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁷	patientenindividuell	40,88 € ²⁰	–
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patientenindividuell	5,65 € ²¹ 3,60 €	–
NB ¹ -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patientenindividuell	5,65 € ¹⁸	–“

i) Die bisherigen Fußnoten 9 bis 18 werden die Fußnoten 9 bis 14.

j) Unterhalb der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ wird die Tabelle wie folgt gefasst:

„Patientenpopulation A	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Secukinumab	21 104,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5 984,39 €
Ciclosporin	2 653,62 – 5 008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
Balneo-PUVA	patientenindividuell unterschiedlich



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Orale PUVA	patientenindividuell unterschiedlich
NB ² -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. August 2017)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Secukinumab	21 439,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	17 345,07 – 21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69,40 – 164,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Oktober 2015)"

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Secukinumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Patienten-gruppen"

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 (Erneute Nutzenbewertung) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 4
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab \(Erneute Nutzenbewertung\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Erneute Nutzenbewertung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Secukinumab
- **Handelsname:** Cosentyx®
- **Therapeutisches Gebiet:** Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-276)

- [Modul 1 \(886,4 kB, PDF\)](#)
{http://www.g-ba.de/informationen/260/52-275-1907/2017-03-27_Modul1_Secukinumab.pdf}
- [Modul 2 \(765,5 kB, PDF\)](#)
{http://www.g-ba.de/informationen/260/52-275-1907/2017-03-27_Modul2_Secukinumab.pdf}

- [Modul 3 \(1,8 MB, PDF\)](#)

https://www.g-ba.de/download/2016-07-16/2017-03-27_Modul3A_Secukinumab.pdf

- [Modul 4 \(13,1 MB, PDF\)](#)

https://www.g-ba.de/download/2016-07-16/2017-03-27_Modul4A_Secukinumab.pdf

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,7 MB, PDF)

https://www.g-ba.de/download/2016-07-16/2017-03-01_informationen_zVT_Secukinumab-IG-276.pdf

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Secukinumab (Cosentyx[®])

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie

(Balneophototherapie[1], orale PUVA, NB[2]-UVB)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

2. die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: November 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

[1] IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

[2] Schmalband-UVB (311 nm)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(588,3 kB, PDF\)](#)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2017
 - Mündliche Anhörung: 11.07.2017
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2017 per E-Mail

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(https://www.g-ba.de/download/17-06-30292013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 **22.06.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit

Betreffzeile *Stellungnahme - Secukinumab - 2017-03-01-D-276*). 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 wird am 11.07.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte

melden Sie sich bis zum 03.07.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.06.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/infomationen/nutzenbewertung/178/>)
- [Verfahren vom 15.12.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/infomationen/nutzenbewertung/208/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.07.2017 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 03.07.2017

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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.06.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	21.06.2017
Dr. Srömer, Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD)	21.06.2017
Janssen-Cilag GmbH	21.06.2017
Almirall Hermal GmbH	22.06.2017
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2017
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.06.2017
LEO Pharma GmbH	22.06.2017
Lilly Deutschland GmbH	22.06.2017
Prof. Dr. Matthias Augustin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	22.06.2017
Prof. Dr. Sticherling, Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen, Prof. Dr. Reich, Dermatologikum Hamburg	22.06.2017

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 GmbH						
Hentschke, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kress, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Melzer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wasmuth, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Ackermann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Tobias, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD)						
Stavermann, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Olbrich, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Spyra, Fr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Almirall Hermal GmbH						
Dorn, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sickold, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rasch, Hr. Dr..	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Johannes, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
LEO Pharma GmbH						
Wilke, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Macheleidt, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Menne, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Matthias Augustin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Augustin, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Prof. Sticherling, Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen/ Prof. Reich, Dermatologikum Hamburg						
Sticherling, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Juni 2017
Stellungnahme zu	Secukinumab / Cosentyx®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.03.2017 hat für Secukinumab aufgrund einer erneuten Nutzenbewertung in der Subpopulation A (gemäß G-BA Beschluss vom 27.11.2015) ein weiteres Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 28.02.2017 für Secukinumab eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 01.06.2017 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 515) zur Dossierbewertung von Secukinumab (Indikation Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) veröffentlicht.

Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response**
- **Festlegung des Therapieziels PASI 75-Response für Fumarsäureester**
- **Wahl der MID für Responderanalysen des SF-36**
- **Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat**
- **Berücksichtigung der NAPSI-Responderanalysen**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response</p> <p>Das IQWiG zieht in der Nutzenbewertung die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran.</p> <p>Als Grund für diese Nichtberücksichtigung führt das IQWiG an, dass bei verbleibenden Symptomen, also einem PASI < 100, der PASI-Score keine Informationen über die Lokalisation der Residuen enthält. Somit könne – beispielsweise bei verbleibenden Symptomen im Gesicht – nicht ausgeschlossen werden, dass die Erkrankung bei einem PASI < 100 weiterhin sehr belastend sei bzw. keine Aussage über das Ausmaß der verbleibenden Belastung getroffen werden (1).</p> <p><i>„Bei der Betrachtung des PASI 100 (Remission) besteht diese Unsicherheit in der Interpretation nicht. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 deshalb als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 bzw. PASI 75 (Response) werden ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.“ (1)</i></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH sieht neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response als relevant für die Nutzenbewertung an.</p> <p>Dies bestätigt sich auch im G-BA-Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015 (2), in dem ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zVT Ustekinumab basierend u.a. auf den Morbiditätsendpunkten PASI 75- und 90-Response anerkannt wird (3):</p> <p><i>„Aus den signifikanten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten Remission (PASI 100) und Response (PASI 75, bzw. PASI 90),</i></p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>welche die Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung abbilden, ergibt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Secukinumab. Die Response gemessen mit Hilfe des PASI 75 sowie PASI 90 zeigt eine deutliche Verbesserung zugunsten des Secukinumab-Arms. Auch bei dem kumulativen Anteil der Patienten, die im Studienverlauf das Ereignis PASI 75 oder 90 beziehungsweise eine Remission (PASI 100) erreicht hatten, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Secukinumab.“ (3)</i></p> <p>Dies stimmt mit den deutschen und europäischen S3-Leitlinien überein, in denen insbesondere die PASI 75-Response als aktuelles Therapieziel definiert ist (4, 5). Zudem wird auch in internationalen HTA-Bewertungen die PASI 75-Response als klinisch relevantes Outcome berücksichtigt (6-8).</p> <p>Das IQWiG äußert sich hinsichtlich der EMA-Guideline und deren Aussage zum PASI wie folgt:</p> <p><i>„Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beschreibt in ihrer Guideline deshalb auch, dass der PASI allein nicht ausreichend ist, den Schweregrad der Psoriasis unter Behandlung zu beurteilen [10].“ (1)</i></p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH bezieht sich die EMA damit auf eine Gesamtbetrachtung der Endpunkte, bezeichnet jedoch zugleich eine PASI 90-Response als „besten Wirksamkeitsnachweis“:</p> <p><i>„In general, the best evidence of efficacy is the percentage of patients who achieve the result of “clear or almost clear” (PASI>90%) on treatment. In studies enrolling severe patients, patients who achieve the result of “mild” (PASI>75%) may also</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>be considered as responders if defined prospectively.</i>“ (9)</p> <p>Fazit:</p> <p>Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH sollten daher neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response zu Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen werden.</p>	
<p>2. Festlegung des Therapieziels PASI 75-Response für Fumarsäureester</p> <p>Gemäß IQWiG besteht eine mögliche Benachteiligung des Fumarsäureester-Studienarms aufgrund der Festlegung des Therapieziels auf eine PASI 75-Response. Möglicherweise seien durch fehlende weitere Auftitrierungen Patienten in diesem Studienarm daran gehindert worden, ihr individuell bestmögliches Ergebnis zu erreichen. Damit bestehe eine <i>„Unsicherheit in der Interpretation der Endpunkte, die über eine PASI 75-Response hinausgehen“</i> (1).</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist diese Argumentation nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen in der PRIME-Studie bildet die Hinweise zur Dosierung in der Fachinformation von Fumaderm[®] ab: <i>„Nach Abklingen der Hautreaktionen sollte versucht werden, die tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis mit Fumaderm langsam zu reduzieren.“</i> (10).</p> <p>Die langsame Dosisreduktion gemäß Fachinformation von Fumaderm[®] hat den Zweck, die Verträglichkeit so zu optimieren, dass eine dauerhafte Behandlung möglich ist.</p> <p>Da in der Fachinformation von Fumaderm[®] dieses <i>„Abklingen der Hautreaktionen“</i> nicht näher beschrieben ist, wurde das Abklingen ana-</p>	<p>Das Vorgehen in der Studie, das Therapieziel für Fumarsäureester auf einen PASI 75-Response mit der zusätzlichen Option, die Dosis weiter zu erhöhen, festzulegen, wird seitens des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss nicht kritisiert.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>log zum aktuellen Therapieziel der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis definiert (4). Dies wurde auch im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA diskutiert. Gemäß der G-BA Beratung soll die Dosierung „den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen“ (11). Zudem „soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden“ (11).</p> <p>Allerdings gibt es Patienten, die aufgrund von guter Verträglichkeit auch nach Erreichen des Therapieziels durch höhere Dosierung eine weitere Verbesserung erreichen können. Die Novartis Pharma GmbH hat diese Entscheidung einer weiteren Dosissteigerung in der PRIME-Studie dem jeweiligen Prüfarzt überlassen, um eine individuelle Optimierung der Dosis zu ermöglichen (12). Dies ist konsistent zu den Anforderungen des G-BA gemäß Beratungsgespräch:</p> <p><i>„Zur Frage nach der Definition des therapeutischen Zieles erklärt der pharmazeutische Unternehmer, dass im Rahmen der geplanten Studie zur validen Beurteilung der Therapieeffekte die Festlegung eines Schwellenwertes erforderlich ist, da der Terminus „Ansprechen“ in der Fachinformation zu Fumaderm nicht operationalisiert wird. Er fragt nach, ob nur bis PASI 75 titriert werden darf oder auch darüber hinaus, um einen fairen Vergleich der Interventionen durchführen zu können. Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass die Rationale für die gewählte Operationalisierung des „Ansprechens“ zu begründen ist. Die Patientenindividualität sollte möglichst gewährleistet sein. Dabei obliegt es dem Arzt im Rahmen einer Einzelfallentscheidung, basierend auf der Dauer des zu beobachtenden patientenindividuellen Ansprechens das jeweilige Nutzen-Schaden-Verhältnis abzuwägen und zu ermes- sen, ob eine Optimierung des Ansprechens (z.B. PASI 90) unter</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aufrechterhaltung einer vertretbaren Nutzen-Schaden-Relation therapeutisch möglich ist.“ (11)</i></p> <p>In der PRIME-Studie konnte daher jeder mit Fumarsäureestern behandelte Patient die für ihn individuell optimale Dosis erhalten, die eine bestmögliche Wirksamkeit bei für eine Langzeittherapie vertretbarer Verträglichkeit erzielte.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Festlegung des Therapieziels PASI 75-Response für Fumarsäureester mit der zusätzlichen Option, die Dosis weiter zu erhöhen, spiegelt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH die Anforderungen der Fachinformation und des G-BA wider und stellt einen dosisfairen Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) dar.</p>	
<p>3. Wahl der MID für Responderanalysen des SF-36</p> <p>Die im Dossier berichteten Responderraten aus dem Lebensqualitätsfragebogen SF-36 werden vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Als Begründung führt das IQWiG an, dass die Wahl der verwendeten MIDs (Minimal important difference) nicht a priori im Prüfplan festgelegt waren und nicht begründet wurden. Die MIDs stammten zwar aus dem zitierten Handbuch, dort würden aber unterschiedliche MIDs vorgeschlagen. Als Konsequenz wurden nur die Mittelwertdifferenzen (Baseline – Woche 24) aus den beiden Summenscores des SF-36 vom IQWiG bei der Nutzenbewertung berücksichtigt (1).</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH findet sich eine ausreichende</p>	<p>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.</p> <p>Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von ≥ 5 als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Begründung der MIDs im Handbuch zu Analyse und Interpretation des SF-36 (13). In diesem werden verschiedene MIDs für die Summenscores und Einzeldomänen beschrieben, die „sowohl bezüglich klinisch relevanter Veränderung als auch für Veränderungen, die durch Patienten selbst als relevant eingeschätzt wurden, in verschiedenen im Manual zitierten Studien gut validiert“ (14) sind. Von den angegebenen Varianten der MIDs wurde diejenige ausgewählt, die im Handbuch vorrangig empfohlen wird:</p> <p><i>“Jacobson and Truax (1991) proposed a reliable change index (RCI) based on the change score error and using a 95% confidence interval. Thresholds based on this RCI are presented in Table 10.2. However, the RCI approach appears overly conservative because it assumes that the baseline and follow-up scores have uncorrelated error terms. Further, while a 95% confidence interval (equivalent to a 5% significance level) is the standard used in group-level analyses, this criterion seems overly narrow for analyses of individual respondents, where the risk of falsely identifying change must be balanced against the risk of overlooking true change. Therefore, assuming a baseline–follow-up error correlation of .10 and using an 80% confidence interval seems reasonable.</i></p> <p><i>Responder definitions based on these assumptions are also displayed in Table 10.2. For example, using this principle, the responder definition for the PF scale would be 4.3 points. For a respondent whose true state is unchanged, this cut-point results in a 10% risk of incorrectly classifying the individual as a responder. However, as previously mentioned, this risk must be weighted against the risk of overlooking real change. Using the same cut-point, a respondent with a true score</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>change of 8.6 points has a 10% chance of being classified as stable. Thus, the 80% confidence interval seems to represent a reasonable solution.” (13)</i></p> <p>Die vorgeschlagenen MIDs zur Bestimmung einer individuellen Response wurden anhand der Methode der „kritischen Differenz“ (reliable change index) von Jacobsen und Truax entwickelt (13). Die im Dossier herangezogenen MIDs von MCS > 4,6 und PCS > 3,4 sollen dabei sowohl der Gefahr der fälschlichen Identifikation eines Patienten als Responder (falsely identifying change) als auch dem Übersehen einer tatsächlich relevanten Veränderung (overlooking true change) entgegenwirken. Die Wahl der MIDs fiel daher auf die genannten Werte, da hier für beide Fälle der Missklassifikation ein Risiko von 10 % besteht. Von den konservativeren Werten (95 %-KI) nimmt das Handbuch Abstand, da für individuelle, klinisch relevante Veränderungen und die damit verbundene Ableitung eines MID 80 %-KI sinnvoller erscheinen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Das beschriebene Vorgehen und die entsprechend der Empfehlung des Handbuchs gewählten validierten MIDs sind aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ausreichend begründet und stellen die richtige Wahl zur Analyse der Responderaten des SF-36 dar. Die anhand der validierten MIDs berechneten Responderanalysen des SF-36 sollten nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat</p> <p>a. Durchschnittliches Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten zur Berechnung des Verbrauchs und der Jahrestherapiekosten von Ciclosporin</p> <p>Das IQWiG setzt für die Berechnung der Dosierung von Ciclosporin ein Gewicht von 76,3 kg an, was dem Körpergewicht eines durchschnittlichen Deutschen nach dem Mikrozensus 2013 entspricht (1).</p> <p>Wie in Modul 3A des Dossiers dargestellt, zieht die Novartis Pharma GmbH den angegebenen Wert von 86,6 kg als durchschnittliches Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ciclosporin heran (15).</p> <p>Der angegebene Wert von 86,6 kg wurde als Mittelwert aus Registerdaten und Daten aus klinischen Studien berechnet und spiegelt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH den Versorgungsalltag für die Indikation Plaque-Psoriasis am besten wider.</p> <p>b. Herstellerrabatt bei Festbetrag für Methotrexat und Ciclosporin</p> <p>Nach Angaben des IQWiG sind die Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat wegen des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts bei den korrekt wiedergegebenen Festbeträgen überschätzt (1).</p> <p>Für das Arzneimittel Ciclosporin besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (16). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 7 %. Der Generikarabatt in Höhe von 10 % entfällt bei 118 der 158 verfügbaren PZN ebenfalls. Der durchschnittliche Generikarabatt bei den verbleibenden 40 PZN beträgt durch Preissenkungen 5,2 %.</p>	<p>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, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede 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.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für das Arzneimittel Methotrexat in der Darreichungsform Tabletten besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (16). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 7 %. Der Generikarabatt in Höhe von 10 % entfällt bei 24 der 26 gelisteten PZN ebenfalls. Der durchschnittliche Generikarabatt bei den verbleibenden 2 PZN beträgt durch Preissenkungen 6,2 %.</p> <p>Demzufolge fällt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH kein Herstellerrabatt bei diesen Festbetragsarzneimitteln an.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH stellen die im Dossier berechneten Kosten keine Überschätzung der Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat dar, nachdem der adäquate Mittelwert des Körpergewichts von Psoriasis-Patienten berücksichtigt wurde und der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln entfällt.</p>	
<p>5. Berücksichtigung der NAPSI-Responderanalysen</p> <p>Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz der NAPSI 100-Responderanalysen in seiner Nutzenbewertung an. Dennoch werden die Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Das IQWiG führt hierfür als Begründung an, dass die Daten nicht verwertbar seien, nachdem sich die Auswertungen im Dossier ausschließlich auf die Teilpopulation der Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, beziehen (1).</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entspricht die Beschränkung der NAPSI-Analysen auf Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung aufwiesen, dem üblichen Vorgehen in bisher durchgeführten klinischen Studien.</p>	<p>Eine Reduktion im NAPSI um 100 % (NAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem ist die Auswertung der NAPS-Response nur dann sinnvoll, wenn der Baseline-Wert > 0 ist. Bei Patienten, die vor Behandlungsbeginn keine Nagelerscheinungen zeigen, kann ein vollständiges Abheilen aller Nagelerscheinungen (NAPS 100-Response) als Ergebnis der Behandlung nicht gezeigt werden. Diese Patienten dennoch in die Analyse der NAPS 100-Response mit aufzunehmen, würde zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Dagegen ist die von der Novartis Pharma GmbH im Dossier durchgeführte Analyse für den unverzerrten Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab und Fumarsäureestern bezüglich Nagelerscheinungen bei Patienten mit Nagelbeteiligung geeignet.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten die im Dossier enthaltenen NAPS-Responderanalysen für die Teilpopulation bestehend aus Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, in die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab einbezogen werden.</p>	
<p>Gesamtfazit</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH befürwortet es, dass das IQWiG bei der erneuten Nutzenbewertung den Zusatznutzen für Secukinumab auch in der Subpopulation A festgestellt hat. Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme wurde auf einige methodische Details hingewiesen, die aus Sicht der Novartis Pharma GmbH im Rahmen der Beschlussfassung des G-BA berücksichtigt werden sollten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 515. Secukinumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Dossierbewertung. 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2015a.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 2015b.
4. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). AWMFS3-Leitlinie 013/001 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. 2011.
5. E. D. F. in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. 2015.
6. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 350. 2015.
7. PBAC. Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. 5.22 Secukinumab. 2015.
8. Scottish Medicines Consortium (SMC). secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx[®]) SMC No. (1054/15). 2015.
9. EMA Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004.
10. Biogen GmbH. Fachinformation Fumaderm[®] initial, Fumaderm[®]. Stand Januar 2016. 2016.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-127. 2015c.
12. Novartis Pharma GmbH. Clinical Trial Protocol CAIN457ADE06. A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm[®] in adults with moderate to severe plaque psoriasis. 08-Dec-2015. 2015.
13. Maruish M.E. (Ed.). User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.
14. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Secukinumab (Cosentyx[®]). Novartis Pharma GmbH. Modul 4 A. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. Stand: 27.02.2017. 2017a.
15. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Secukinumab (Cosentyx[®]). Novartis Pharma GmbH. Modul 3 A. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. Stand: 27.02.2017. 2017b.
16. Fischer Lauer. WEBAPO[®] InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online 2017 [updated 01.06.2017. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	21. Juni 2017
Stellungnahme zu	Secukinumab/ Cosentyx® - neue wissenschaftliche Erkenntnisse Vorgangsnummer 2017-03-01-D-276
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG</i> Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/280/#tab/nutzenbewertung).</p> <p>Secukinumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind. In der Nutzenbewertung ging es ausschließlich um Subpopulation A: erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation A legte der G-BA Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneotherapie, orale PUVA, NB-UVB) fest.</p>	
<p>Gewicht des Psoriasis-Patienten</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-08, S. 53: „Ciclosporin und Methoxsalen werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [35,37]. Der pU rechnet mit <u>einem durchschnittlichen Körpergewicht von 86,6 kg</u>. Nach den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 ergibt sich jedoch ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg [39].“ Dossierbewertung A17-08, S. 54: „Die Angaben des pU zu den Arznei-</p>	<p>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, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede 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.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mittelkosten für Ciclosporin <u>stellen eine Überschätzung dar</u>, da der pU für die Berechnung des Verbrauchs ein höheres Körpergewicht ansetzt (...).“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung. Eine Zwischenauswertung des PsoBest-Registers (Stand 31.12.2014, rund 3500 Patienten) zeigt, dass Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis im Durchschnitt ein Körpergewicht von 85,3 kg haben (1). Diese Daten werden gestützt durch die Auswertung des ESPRIT-Registers, die bei knapp 6000 Patienten ein Durchschnittsgewicht von 87 kg gezeigt hat (2). Das internationale PSOLAR-Register zeigt mit einem mittleren BMI von 30,91 (kg/m²) über rund 12.000 Patienten ebenfalls, dass Psoriasis-Patienten ein i.d.R. deutlich erhöhtes Körpergewicht aufweisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung (3). Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei Pso-Patienten angepasst ist.</p>	
<p>Patientenrelevanz von PASI 75 und PASI 90</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-08, S.43: „Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI tatsächlich Informationen zu Ausmaß und zur Schwere von patientenrelevanten Symptomen an verschiedenen Kör-</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>perregionen ein [12]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtscore zusammengefasst. Wenn sich die Symptomatik im Verlaufe einer Therapie verbessert, aber noch Symptome verbleiben, gibt der resultierende PASI-Score deshalb keine Informationen dazu, an welchen Körperregionen diese auftreten. Aufgrund der Anlage des Instrumentes erlauben Auswertungen zur Response (also PASI 90 oder PASI 75) deshalb auch keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind. Beispielsweise ist es demnach möglich, dass alle verbleibenden Symptome, selbst bei Erreichen eines PASI 90 an einer für den Patienten sehr belastenden Stelle, etwa im Gesicht, auftreten. <u>Hinsichtlich der Interpretierbarkeit des PASI 90 bzw. PASI 75 besteht somit die Unsicherheit, was diese Symptomverringerungen für die Patienten bedeuten bzw. welche Belastung die verbleibenden Symptome für die Patienten tatsächlich darstellen.</u> Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beschreibt in ihrer Guideline deshalb auch, dass der PASI allein nicht ausreichend ist, den Schweregrad der Psoriasis unter Behandlung zu beurteilen [10]. Bei der Betrachtung des PASI 100 (Remission) besteht diese Unsicherheit in der Interpretation nicht. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 deshalb als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 bzw. PASI 75 (Response) werden ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Je höher die PASI-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den Psoriasis-Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei stellt der PASI 75 einen wichtigen klinischen Endpunkt dar, der nicht zu vernachlässigen ist, wie auch in einem Artikel von Mattei et al. zur Korrelation von DLQI und PASI publiziert wurde (4). Hierfür wurden 2014 in</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem systematischen Review 13 randomisierte klinische Studien (RCTs) analysiert. Eine Reduktion des PASI stellte sich demnach als Prädiktor für den DLQI heraus. Die Analyse zeigte über die eingeschlossenen 13 RCTs hinweg eine positive Korrelation beider Parameter. Eine mittlere PASI-Reduktion um mindestens 75% zeigte eine deutliche Verminderung des DLQI und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten. Eine darüber hinausgehende PASI-Reduktion von über 90% könnte des Weiteren für Patienten einen noch größeren Nutzen bedeuten (4). Auch der G-BA sieht PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte an (5).</p>	
<p>Auswertung des NAPSI 100</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-08, S.40: „Für den Endpunkt NAPSI 100 betrachtet der pU eine Teilpopulation bestehend aus denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, das heißt Patienten, <u>bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, werden nicht erfasst</u>. Für diesen Endpunkt gingen nur 53,3 % der randomisierten Patienten im Secukinumab- bzw. 50,5 % im Fumarsäureester-Arm in die Auswertung ein. <u>Die Ergebnisse zu dem Endpunkt NAPSI 100 sind für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar</u>. Es entfällt eine reguläre Beurteilung des Verzerrungspotenzials.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und stellt das übliche Vorgehen dar. Ein solches Vorgehen erlaubt eine Beurteilung der Verbesserung der Nagelbeteiligung der Patienten durch die Therapie. Eine Auswertung der Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu</p>	<p>Eine Reduktion im NAPSI um 100 % (NAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>auftritt, lässt lediglich eine Aussage darüber zu, inwiefern eine Therapie eine Verschlimmerung der Erkrankung durch das Neuauftreten einer Nagelbeteiligung während der Behandlung wieder verbessern kann. Eine Auswertung dieser Patienten erlaubt daher keine Aussage über die Verbesserung im Vergleich zur Baseline und könnte daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.</p>																			
<p>Humira für die pädiatrische Psoriasis</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier Secukinumab, Modul 3A, S. 26:</p> <table border="1" data-bbox="152 778 1066 1273"> <thead> <tr> <th>Wirkstoffe nach Therapieformen</th> <th>Empfohlene Dosierung und Applikationsart</th> <th>Anwendung in der Plaque-Psoriasis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Orale Einnahme </td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Biologika</td> </tr> <tr> <td colspan="3">TNF-α-Inhibitoren</td> </tr> <tr> <td>Etanercept (Enbrel®)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W Subkutan </td> <td>Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (54)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab (Humira®)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W Subkutan </td> <td>Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (55) ^e</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Anmerkung:</u> Adalimumab ist seit dem 28. April 2015 auch zur Behandlung der</p>	Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis		<ul style="list-style-type: none"> Orale Einnahme 		Biologika			TNF- α -Inhibitoren			Etanercept (Enbrel®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W Subkutan 	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (54)	Adalimumab (Humira®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W Subkutan 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (55) ^e	
Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis																	
	<ul style="list-style-type: none"> Orale Einnahme 																		
Biologika																			
TNF- α -Inhibitoren																			
Etanercept (Enbrel®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W Subkutan 	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (54)																	
Adalimumab (Humira®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W Subkutan 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (55) ^e																	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren) zugelassen, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind (6).</p>																			
<p>Humira Dosierung</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier Secukinumab, Modul 3A, S. 26:</p> <table border="1" data-bbox="152 673 1066 1171"> <thead> <tr> <th>Wirkstoffe nach Therapieformen</th> <th>Empfohlene Dosierung und Applikationsart</th> <th>Anwendung in der Plaque-Psoriasis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Orale Einnahme </td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Biologika</td> </tr> <tr> <td colspan="3">TNF-α-Inhibitoren</td> </tr> <tr> <td>Etanercept (Enbrel®)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W Subkutan </td> <td>Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (54)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab (Humira®)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W Subkutan </td> <td>Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (55) ^e</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Anmerkung:</u> Nach 16 Wochen kann bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen eine Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg wöchentlich von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosierungshäufigkeit unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko</p>	Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis		<ul style="list-style-type: none"> Orale Einnahme 		Biologika			TNF- α -Inhibitoren			Etanercept (Enbrel®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W Subkutan 	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (54)	Adalimumab (Humira®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W Subkutan 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (55) ^e	
Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der Plaque-Psoriasis																	
	<ul style="list-style-type: none"> Orale Einnahme 																		
Biologika																			
TNF- α -Inhibitoren																			
Etanercept (Enbrel®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie in den ersten 12 W: 2 x 50 mg/W (Hochdosis) oder 2 x 25, 1 x 50 Langzeittherapie: 2 x 25 mg/W, 1 x 50 mg/W Subkutan 	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (54)																	
Adalimumab (Humira®)	<ul style="list-style-type: none"> Induktionstherapie: einmalig 80 mg Langzeittherapie: 40 mg alle 2 W Subkutan 	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (55) ^e																	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer fortgesetzten wöchentlichen Behandlung mit Humira sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Wird mit einer höheren Dosierungshäufigkeit ein ausreichendes Ansprechen erreicht, kann die Dosis anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden. Weiterhin ist anzumerken, dass die Erhaltungsdosis (40mg alle zwei Wochen) beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis (80mg) verabreicht wird (6).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. PsoBest-Register. Zwischenauswertung, Datenstand 31.12.2014.
2. Menter et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;410-9.
3. Gottlieb AB, Kalb RE, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(12):1441-8.
4. Mattei PL, Corey KC, et al. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):333-7.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. vom 27. November 2015.
6. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40mg/ 0,4ml Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: April 2017.

5.3 Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD

Datum	<< 14.06.2017 >>
Stellungnahme zu	Secukinumab
Stellungnahme von	Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BVDD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einige Anmerkungen ergeben sich aus der Stellungnahme zur Secukinumab Head-to-head Studie gegen Ustekinumab aus dem September 2015. Bereits damals habe ich zu Bedenken gegeben, dass wir als Anwender keinen Zweifel an der Überlegenheit der Biologica gegenüber Fumaderm haben. Erfreulich ist, dass die nun vorliegenden Daten diese klinische Beobachtung (interne Evidenz) bestätigen und somit eine methodische Lücke geschlossen werden konnte. Es dürfte kein Zweifel daran bestehen, dass es sich hier um einen Gruppeneffekt handelt. Für künftige Bewertungen sollte aus Sicht eines Anwenders deshalb auf einen direkten Vergleich verzichtet werden, um mehr Spielraum für sinnvollere Studien zu haben. Bessere Verträglichkeit, schnellere und bessere Wirkung konnten überzeugend gezeigt werden. Bei den in der vorliegenden Studie beobachteten Ergebnissen im Bezug auf die Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse im Fumaderm-Arm darf aber langsam schon spekuliert werden, ob in Zukunft ein erneuter Vergleich aus ethischen Gründen überhaupt noch vertretbar ist.</p> <p>Als Behandler freue ich mich über jede neue Therapieoption für meine Psoriasispatienten. Dennoch bin ich überzeugt, dass auch in Zukunft meine im September 2015 abgegebene Einschätzung, dass der Einsatz des Medikaments als first-line in der Fachärzteschaft auch weiterhin sehr zurückhaltend gesehen wird, weil der Behandler trotz Zulassung aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots auch jetzt schon zunächst zu deutlich günstigeren Alternativen greift, Gültigkeit behält. Der Einsatz im first-line-Bereich wird sich also auf Einzelfälle beschränken. Diese Beobachtung konnte in den letzten Jahren auch beim Einsatz anderer Biologica mit first-line Zulassung anhand der Registerdaten beobachtet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BVDD

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)
	<p>Anmerkung: Als Behandlungsziel ist seit Einführung der Biologica eine Verbesserung der Hautveränderungen von 50% (PASI50-Reduktion) relevant. Mit Zulassung besser wirksamer und neuerer Biologica ist der Anspruch auf eine Verbesserung von 75% gestiegen. Erst seit wenigen Jahren sind in Studien aufgrund der sehr leistungsfähigen Medikamente Angaben zu einer Reduktion der Hautveränderungen von 90% in mengenmäßig relevanten Patientengruppen zu finden. Sowohl für die Versorgung als auch nach unserer Leitlinie sind bis heute diese Werte versorgungsrelevant. Deshalb sollten diese Ergebnisse auch für die Beantwortung der Frage eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Insbesondere der schnelle Wirkeintritt stellt für die Patienten einen zusätzlichen Nutzen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zielparameter für den Vergleich Secukinumab/Fumaderm sollten PASI 75-Reduktion und PASI 90 Reduktion sein. Ggf. auch der schnellere Wirkungseintritt.</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: BVDD

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)
	<p>Anmerkung: Folgt man der Argumentation des IQWiG, dass der einzige für den Patienten relevante Nutzen eine vollständige Abheilung darstellt, so müsste man in der Versorgung auch für alle Patienten, die unter Therapie lediglich eine Abheilung von 50, 75 oder 90% ihrer Hauterscheinungen erzielen, höhere Anstrengungen unternehmen. Dies führt natürlich auch zu einem deutlich höheren Verbrauch an finanziellen Ressourcen.</p> <p>Die Überlegungen des IQWiG mögen aus wissenschaftlich theoretischer Sicht nachvollziehbar sein. Unter versorgerischen Aspekten erscheinen sie jedoch nicht relevant und vor allen für das System nicht bezahlbar.</p> <p>Auch wenn die Ergebnisse bei den PASI 100 Werten ebenfalls eine hochsignifikante Überlegenheit gezeigt haben, so ist die Auswahl dieses Parameters also versorgungsfern und würde fatale Signale für das Gesundheitssystem nach sich ziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beibehaltung der derzeit in der Behandlung relevanten Therapieziele PASI 75-Reduktion, im günstigsten Fall PASI 90 Reduktion.</p>	

Stellungnehmer: BVDD

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)
	<p>Anmerkung: In früheren Stellungnahmen hat das IQWiG PASI 75 und PASI 90 Reduktionen als patientenrelevant anerkannt. Die nun angeführte Argumentation, diese seien nicht patienten-relevant, widerspricht jeglicher Erfahrung im täglichen Umgang mit unseren Patienten.</p>	
	<p>Anmerkung: Die Einschätzung des IQWiG es handele sich bei der Psoriasis um eine nicht schwerwiegende Erkrankung darf in keinem Fall unwidersprochen bleiben. Es diskriminiert unsere Patienten, stellt die Entscheidung der Weltgesundheitsorganisation in Frage und lässt die Ergebnisse zahlreicher Studien zur Krankheitslast außer acht, die die hohe Betroffenheit der Erkrankten zeigen. Nicht nur die Lebenserwartung der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ist um mehrere Jahre reduziert. Die Stigmatisierung führt auch zu hohen psychischen Belastungen. Eine erfolgreiche Therapie verändert die Biographie des Patienten in Bezug auf Sexualität, Selbstwertgefühl, Berufswahl und weiterer entscheidender Lebensparameter in hohem Masse. Auch wenn die Sichtweise des IQWiG im Ergebnis nichts an der Frage der Wirksamkeit des Medikamentes ändert, so ist sie dringend diskussionsbedürftig.</p>	

5.4 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	21.06.2017
Stellungnahme zu	Sekukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Der von Janssen-Cilag vertriebene Antikörper Ustekinumab, ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, ist für die Behandlung der moderaten bis schweren chronischen Plaque Psoriasis (PsO) zugelassen (1). Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Secukinumab und nimmt wie folgt Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag 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 Bewertung S. 18	<p>Janssen-Cilag nimmt im Folgenden zur Patientenrelevanz des PASI 75 und PASI 90 Stellung:</p> <p>Anmerkung durch das IQWiG:</p> <p><i>„Die vom pU dargestellten Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden als nicht patientenrelevant erachtet und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Jedoch werden die Ergebnisse zum PASI 75 und PASI 90 ergänzend dargestellt (2)“.</i></p> <p>Position Janssen-Cilag:</p> <p>Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein valides Instrument für die Erhebung und Bewertung des Schweregrades der Psoriasis in der Endpunktkategorie Morbidität. Die Verbesserung des PASI bildet in verschiedenen Operationalisierungen, wie z.B. eine 90%-ige Verbesserung als PASI 90, das Ansprechen auf eine Therapie adäquat ab (3).</p> <p>Neben dem PASI 100, auf dessen Basis in der vorliegenden Nutzenbewertung durch das IQWiG ein Zusatznutzen abgeleitet wird (2), sind ebenso der PASI 90 als auch der PASI 75 als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Folgende Argumente unterstützen die Patientenrelevanz des PASI 75 und PASI 90:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der S3 Leitlinie zur „Therapie der Psoriasis vulgaris“ wird eine 	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag 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)
	<p>mindestens 75%ige Verbesserung des PASI (PASI 75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen (4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die European Medicines Agency (EMA) definiert den PASI 90 als Grenzwert für einen Behandlungserfolg in der Indikation Psoriasis. Ebenso wird auch der PASI 75 als Maß für eine Response bei Studien, die Patienten mit schwerer Psoriasis einschließen, akzeptiert (3). Unterstützend bezeichnen Ryan et al. den PASI 90 als Parameter für ein optimales Ansprechen, v.a. bei neueren Therapieoptionen, die eine hohe Effektivität haben (5). <p>Abschließend hat der G-BA die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 in der ersten Nutzenbewertung zu Secukinumab (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) unter der Endpunktkategorie Morbidität als Response-Maß dargestellt. Bereits hier wurde durch den G-BA eine „Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 [...] per se als patientenrelevant“ bewertet und auf Basis von Daten zu diesen beiden Endpunkten auch ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab abgeleitet (6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>PASI 75 und PASI 90 stellen einen validen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität dar. Aus diesem Grund sollten diese in der Nutzenbewertung als patientenrelevante</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag 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)
	Endpunkte zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag. STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand Oktober 2016), 2016. Date accessed 20.06.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Berichte - Nr. 515 Secukinumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), 2017. Date accessed 20.06.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/280/#tab/nutzenbewertung>.
3. European Medicines Agency. Guideline in clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis, 2004. Date accessed 20.06.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
4. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2011 Jun;9 Suppl 2:S1-104. PubMed PMID: 21627770. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011.
5. Ryan C, Korman NJ, Gelfand JM, Lim HW, Elmetts CA, Feldman SR, et al. Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Jan;70(1):146-67. PubMed PMID: 24126079.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab, 2015. Date accessed 20.06.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.

5.5 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	22.Juni 2017
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Secukinumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. Eine erste Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgte bereits im Jahre 2015. Nach Vorlage neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das Teilanwendungsgebiet A: „erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“, wurde Secukinumab im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG bewertet. Für das Teilanwendungsgebiet B: „erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“, wurden keine neuen Daten vorgelegt.</p>	
<p>1. Definition des Teilanwendungsgebiets A, Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Berücksichtigung der Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das Teilanwendungsgebiet A hat der G-BA wie folgt definiert: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“. Für diese Patienten legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation A wurde im Beschluss wie folgt definiert:</p> <p>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:</p> <p>- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B).</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zur Definition des Teilanwendungsgebiets:</p> <p>Die Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Secukinumab umfasst Patienten, die „für eine systemische Therapie in Frage kommen“ [1]. Diese Definition des Anwendungsgebiets ist nicht kongruent mit der Definition des Teilanwendungsgebiets A „für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“. Bei der vom G-BA vorgenommen Umformulierung des Anwendungsgebiets handelt es sich damit um eine Ausweitung des Anwendungsgebiets, die im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht zulässig ist.</p> <p>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Wie oben genannt, wird bei den Wirkstoffen, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgeführt werden, auf die jeweiligen Zulassungen der Arzneimittel hingewiesen. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass Methotrexat und Ciclosporin nur für Patienten mit schwerer Psoriasis zugelassen sind, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist und daher nur für einen Teil der Population des Teilanwendungsgebiets geeignet sind [2]. Allerdings werden keine weiteren Angaben zum Einsatz der Phototherapie gemacht. Der Einsatz von nicht-medikamentösen Maßnahmen sollte leitliniengerecht erfolgen und somit z. B. Kontraindikationen berücksichtigen. Da sich die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleich zum Verfahren mit der Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167 geändert hat und eine „optimierte patientenindividuelle Therapie“ nicht mehr gefordert ist, müssen erst recht die Einschränkungen durch Zulassungstexte für zugelassene Medikamente, medizinische Leitlinien und Empfehlungen für den Einsatz nicht-medikamentöser Behandlungen berücksichtigt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für nichtmedikamentöse Maßnahmen muss ein Hinweis auf die Anwendung laut Leitlinien aufgenommen werden.</p> <p>Berücksichtigung der Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung steht bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis die Langzeittherapie und nicht die Initial- bzw. Induktionstherapie im Fokus. Die Phototherapie wird jedoch von den für Deutschland relevanten Leitlinien für die Erhaltungstherapie als „nicht indiziert“ bewertet bzw. wegen der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis nicht für die Langzeittherapie empfohlen [3-5]. Aus diesem Grund stellt die Phototherapie keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis dar, sofern keine Einschränkung auf die Induktionstherapie vorliegt und eine Langzeittherapie bewertet werden soll. Dies gilt für die Phototherapien ohne und mit Verwendung von Photosensibilisatoren (Photochemotherapie).</p> <p>Zudem können die aufgelisteten Varianten der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) nicht alle zu den systemischen Therapien und damit als für dieses Teilanwendungsgebiet zweckmäßige Vergleichstherapie gezählt werden.</p> <p>Der G-BA listet in den zugehörigen „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ unter systemischen Therapien nur systemisch-medikamentöse Therapien auf. Die Phototherapien sind unter nicht-medikamentösen Behandlungen aufgeführt. Nur die Photo-</p>	<p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chemotherapie (orale Form der PUVA oder Balneophototherapie mit Psoralen) kann auf Grund ihrer medikamentösen Komponente als systemische Therapie eingestuft werden. Die anderen Varianten der Phototherapie (NB-UVB, aber auch UVA, UVB, Balneophototherapie ohne Psoralen) sind als eigenständiger Therapieansatz ähnlich der topischen Therapie anzusehen. Dabei spielt eine mögliche systemische Wirkung eine untergeordnete Rolle. Auch bei Topika ist eine systemische Wirkung nie ausgeschlossen, wenn auch oftmals als Nebenwirkung eingeordnet.</p> <p>In der aktuellen europäischen S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris von 2015 („European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris“) werden systemische Therapien wie folgt klassifiziert [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konventionelle Therapien (Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat) • Biologische Therapien (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, Biosimilars) <p>Phototherapie ist als eigenständige Therapieform bei der Bewertung der systemischen Therapien in der europäischen Leitlinie nicht eingeschlossen, sondern nur als Begleittherapie zu oralen oder parenteralen Systemtherapien der Psoriasis diskutiert.</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [4] differenziert die vorhandenen Therapieoptionen nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basistherapie • Topische Therapie (Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Glukokortikosteroide, Steinkohlenteer, Tazaroten, Vitamin D3 und Analoga) 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Phototherapie • Systemische Therapie (Adalimumab, Ciclosporin, Etanercept, Fumarsäureester, Infliximab, Methotrexat, Retinoide, Ustekinumab) <p>Auch in der deutschen Patientenleitlinie werden die Phototherapien unter „Licht- und Klimatherapie“ zusammengefasst und von den „äußerlichen (topischen)“ und „innerlichen (systemischen)“ Therapien unterschieden [6].</p> <p>Die Leitlinien behandeln somit die Phototherapie übereinstimmend als eigenständige Therapieform, die alternativ zu oder in Kombination mit der systemischen Therapie eingesetzt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Definitionen der Teilanwendungsgebiete sind in Übereinstimmung mit dem Wortlaut der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels umzuformulieren. Die Phototherapie ist als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu streichen. Allenfalls die PUVA ist als Photochemotherapie als systemische Therapie zu betrachten, sollte aber aufgrund einer fehlenden Empfehlung zur Langzeittherapie ebenfalls aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen werden.</p>	
<p>2. Berücksichtigung der Initialtherapie bei der Kostendarstellung</p> <p>Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich die anfallenden Kosten im Rahmen der Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierli-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chem Therapiebedarf darstellt.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die meisten für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, zugelassenen Medikamente werden in der Initial- und Erhaltungstherapie unterschiedlich dosiert [7-12]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten sollte daher auch die abweichenden Dosierungen während der Initialtherapie berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Sinne einer adäquaten Darstellung der Therapiekosten ist die zusätzliche Berücksichtigung der Initialtherapie sinnvoll. Die Kosten sind deshalb für das erste Therapiejahr und die Folgejahre getrennt darzustellen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal 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)
S.13	<p>1. Vorthherapie der Patienten mit Phototherapie</p> <p>Unter Punkt 2.3.2 <i>Studiencharakteristika</i> der Dossierbewertung des IQWiG wird in Tabelle 7 als erlaubte Vorbehandlung für Patienten der PRIME-Studie, unter anderem aufgeführt: Phototherapie (z. B. UVA, UVB, Balneophototherapie ohne Psoralen oder andere UV-verstärkende Badezusätze) bis maximal 2 Wochen vor Randomisierung. Lediglich die Photochemotherapie (z. B. PUVA oder Balneophototherapie mit Psoralen oder anderen UV-verstärkenden Badezusätzen) wird als nicht erlaubte Vorbehandlung für die Patienten dieser Studie aufgelistet.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der pU schließt für die Fragestellung im Teilanwendungsgebiet A erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen und zuvor mit keiner systemischen Therapie behandelt wurden, ein. Das IQWiG schließt sich - unter Berufung auf die tragenden Gründe des G-BA zur Nutzenbewertung von Secukinumab vom 27.11.2015 - dieser Einschätzung an. Trotz der erlaubten Vorbehandlung mit einer Phototherapie, die der G-BA als zweckmäßige (und systemische) Vergleichstherapie aufführt, sieht das IQWiG die Patientengruppe der PRIME-Studie für die Nutzenbewertung als geeignet an.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal 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)
	<p>Almirall stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass Patienten, die mit einer reinen Phototherapie ohne Psoralen vorbehandelt wurden, noch nicht als systemisch vorbehandelt gelten sollten. Allerdings steht das Vorgehen des IQWiG an dieser Stelle im Widerspruch zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe oben, Punkt 1. unter „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist entsprechend anzupassen (siehe Punkt 1. unter „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“).</p>	<p>Siehe Kommentierung auf Seite 77.</p>
S.43	<p>2. Berücksichtigung von PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte PASI 75 und 90 (Response) nicht als patientenrelevant an. Es begründet dies damit, dass eine teilweise Reduzierung des PASI-Score keine Rückschlüsse dazu gibt, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA widerspricht diesem Vorgehen in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27.11.2015 [2]. Hier zieht der G-BA zusätzlich zum PASI 100 (Remission) auch die PASI 75 und 90 (Response) für die Bewertung</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal 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)
	<p>des Zusatznutzens hinzu und merkt dazu an: <i>„Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.“</i>. Dies deckt sich mit den Aussagen, der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, die sowohl den PASI 75 als auch den PASI 90 als relevante Therapieziele anerkennt [4]. Auch die Europäische Leitlinie beschreibt PASI 75 als „clinically meaningful improvement,“ [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Neben der Remission (PASI 100) sollten PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte bewertet werden.</p>	
S.57	<p>3. Darstellung der Kosten von Methotrexat</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei der Kostendarstellung von Methotrexat lediglich die orale Darreichungsform.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Da Patienten in der Versorgungsrealität auch mit Methotrexat-Fertigspritzen behandelt werden, sind die Kosten, die der GKV entstehen, höher als bei ausschließlicher Berücksichtigung der kostengünstigeren oralen Methotrexat-Therapie. Die subkutane Gabe wird in der europäischen Leitlinie ebenfalls empfohlen [3]. Aus diesem Grund ist die zusätzliche Berücksichtigung der Kosten der parenteralen Therapie mit Methotrexat sachgerecht.</p>	<p>Im Beschluss werden in der Regel die Kosten für die wirtschaftlichste Darreichungsform dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal 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)
	Vorgeschlagene Änderung: Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten mit Methotrexat müssen sowohl die orale als auch parenterale Darreichungsformen berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH (2015): Cosentyx 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: April 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (November 2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Secukinumab. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
3. Nast A, Gisondi P, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 29(12):2277-94.
4. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U (2011): S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris–Update. J Dtsch Dermatol Ges; 10
5. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 15.09.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029l_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf.
6. Deutscher Psoriasis Bund e.V. (Juni 2014): Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjkt-H-M7UAhUBchQKHxphB24QFqgmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.awmf.org%2Fuploads%2Ftx_szleitlinien%2F013-001p_S3_Psoriasis_vulgaris_2014-06.pdf&usq=AFQjCNGcHQUNFQglvW_gSY7uJyCLH_58ew.
7. Biogen GmbH (1994): Fumaderm initial / Fumaderm; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Novartis Pharma GmbH (Februar 1993): Sandimmun Weichkapseln; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer Deutschland GmbH (Januar 1985): Methotrexat (Lederle) Tabletten 2,5 mg; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Abbvie (September 2003): Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Janssen (Januar 2009): Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. MSD (August 1999): Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2017
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</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 1. Juni 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung für Secukinumab wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Secukinumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Die erneute Bewertung bezog sich auf eine Teilpopulation der Patienten ohne bisherige systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA folgende Alternativen fest: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG insgesamt einen Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Fumarsäureester. In der Gesamtabwägung identifiziert das IQWiG ausschließlich positive Effekte in den Kategorien Morbidität (Remission), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Nach Auffassung des vfa sollte im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation überprüft werden, ob die unterschiedlichen Formen der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA und NB-UVB) als gleichrangige Optionen für eine Dauertherapie</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neben den anderen konventionellen systemischen Therapien aufgrund ihrer potenziellen Karzinogenität herangezogen werden können.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung 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.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>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.</p>
<p>Patientenrelevante Endpunkte in der PRIME-Studie vom IQWiG ausgeschlossen</p> <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 nicht in die Ableitung des Zusatznutzens heran und berichtet diese lediglich deskriptiv. Die Argumentationen des IQWiG lautet wie folgt: <i>„Hinsichtlich der Interpretierbarkeit des PASI 90 bzw. PASI 75 besteht somit die Unsicherheit, was diese Symptomverringernungen für die Patienten bedeuten bzw. welche Belastung die verbleibenden Symptome für die Patienten tatsächlich darstellen.“</i></p> <p>Nach Auffassung des vfa ist nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG bei einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eine Verbesserung</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Symptomatik um mind. 75% oder mind. 90% als nicht ausreichend eindeutig patientenrelevant einstuft. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch entscheidend, dass der G-BA hat in seinem Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015 festgestellt hat: <i>„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. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.“</i> Dies steht im Einklang mit der S-3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris.</p>	
<p>Einordnung der Remission (PASI 100) in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ in der PRIME-Studie</p> <p>Das IQWiG ordnet den herangezogenen Endpunkt „Remission (PASI 100)“ in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ ein. Eine Begründung für diese Vorgehensweise ist in der Nutzenbewertung nicht enthalten. Zugleich stellt das IQWiG fest, dass in der PRIME-Studie die allermeisten Patienten eingeschlossen wurden, deren Krankheitsschwere durch einen PASI-Score > 10 und BSA > 10 % und DLQI > 10 gekennzeichnet war. Die in der Studie untersuchte Population erfüllt damit die Einschalten für eine mittelschwere bis schwere Psoriasis. Der PASI-Mittelwert lag zu Studienbeginn bei 19,85 im Secukinumab-Arm und bei 18,39 im Fumarsäureester-Arm. Der DLQI-Mittelwert lag zu Studienbeginn bei 17,83 im Secukinumab-Arm und bei 18,47 im Fumarsäureester-Arm.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Einordnung einer vollständigen Abwesenheit der Symptomatik als „nicht schwerwiegend“ bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis in einer Population mit beschriebener Betroffenheit ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar. Diese Einordnung sollte unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs überprüft werden.</p>	
<p>Ergebnisse zu SF-36 teilweise nicht herangezogen In der vorliegenden Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem generischen Fragebogen SF-36) nur als Auswertungen zur mittleren Änderung heran. Die vom Hersteller vorgelegten Responderanalysen auf Grundlage von MID (minimal important differences) wurden vom IQWiG nicht herangezogen. Die Begründung des IQWiG lautet wie folgt: <i>„Zur Ableitung dieser Schwellenwerte bezieht sich der pU auf das Handbuch zum SF-36 [19]. Im Handbuch werden jedoch verschiedene theoretische Ansätze zur Ableitung einer MID vorgestellt und eine Reihe unterschiedlicher MID vorgeschlagen. Daraus lässt sich keine Begründung für die vom pU herangezogenen MIDs ableiten.“</i> Die Argumentation des IQWiG zur Ablehnung der Responderanalysen ist damit jedoch nicht nachvollziehbar. Auch wenn im Handbuch unterschiedliche MID vorgeschlagen sind, so stellt dies keinen Grund dar, die gemäß dem Handbuch gewählten Schwellenwerte als nicht verwertbar einzustufen.</p> <p>Zudem wurden vom IQWiG nur Ergebnisse der beiden Summenscores (PCS und MCS) berücksichtigt. Die einzelnen 8 Domänen sollten laut IQWiG nur dann dargestellt werden, wenn in den Ergebnissen der jeweiligen Summenscores sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zeigt. Diese Vorgehensweise ist ebenso nicht</p>	<p>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.</p> <p>Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von ≥ 5 als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachvollziehbar. Eine Rationale für eine Vorenthaltung der verfügbaren Ergebnisse zu den 8 Domänen des SF-36 ist nicht erkennbar. Darüber hinaus ist diese Vorgehensweise des IQWiG nicht verfahrenskonsistent, da z.B. in der Dossierbewertung A16-48 zusätzlich den Summenscores auch die 8 Domänen berichtet wurden.</p>	
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragene Argumente im zurückliegenden Verfahren zu früheren Verfahren im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis nicht möglich ist. Die zusammenfassenden Dokumentationen wurden für diese Verfahren (zu Apremilast und Secukinumab) aus dem Jahr 2015 immer noch nicht veröffentlicht. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit nicht möglich. Eine inhaltliche Würdigung der vorgetragene Argumente seitens des G-BA kann damit ebenso nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: <i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i> <i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i> <i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i> <i>4. Würdigung der vorgetragene Argumente,</i> <i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i> <p><i>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stel-</i></p> 	<p>Alle wichtigen Aspekte aus den Stellungnahmeverfahren werden in den Tragenden Gründen der jeweiligen Beschlüsse aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>lungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i> <p>Nach Auffassung des vfa besteht darüber hinaus in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.06.2017
Stellungnahme zu	Secukinumab / Cosentyx® (2017-03-01-D-276)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

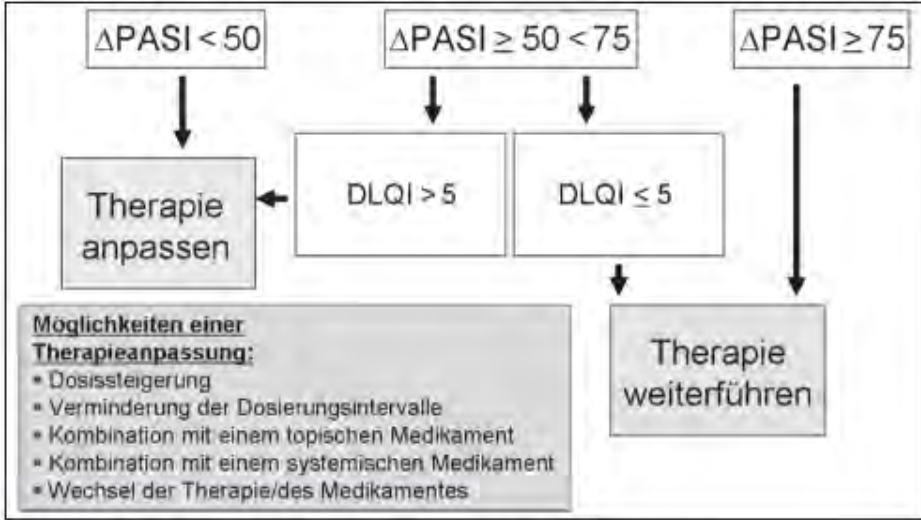
Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum erneuten Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Secukinumab als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac), u.a. zur Behandlung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4]. <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Novartis Pharma GmbH [5] [6] [7] [8], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [9] und in Teilen im entsprechenden IQWiG-Bericht [10] angeführt.</p>	
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [9] [10] entspricht wegen der Nichteinbeziehung der Retinoide nicht den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [11] [12] [13].</p>	<p>Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph LR A[systemische Therapie] --> B[Ciclosporin] A --> C[Fumar-säureester] A --> D[MTX] A --> E["Photo: UV-B Balneo-Photo PUVA"] A --> F[Retinoide] B --> G[Adalimumab] B --> H[Etanercept] B --> I[Infliximab] B --> J[Ustekinumab] C --> G C --> H C --> I C --> J D --> G D --> H D --> I D --> J E --> G E --> H E --> I E --> J F --> G F --> H F --> I F --> J </pre>	
<p>3) Die definierten Therapieziele der aktuellen nationalen Behandlungsleitlinie lauten [11]:</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>The flowchart illustrates the treatment goals for psoriasis based on the change in PASI score (ΔPASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI). It starts with three categories of ΔPASI: ΔPASI < 50, ΔPASI \geq 50 < 75, and ΔPASI \geq 75. For ΔPASI < 50, the goal is 'Therapie anpassen'. For ΔPASI \geq 50 < 75, the goal is 'Therapie anpassen' if DLQI > 5, and 'Therapie weiterführen' if DLQI \leq 5. For ΔPASI \geq 75, the goal is 'Therapie weiterführen'. A box titled 'Möglichkeiten einer Therapieanpassung:' lists: Dosissteigerung, Verminderung der Dosierungsintervalle, Kombination mit einem topischen Medikament, Kombination mit einem systemischen Medikament, and Wechsel der Therapie/des Medikamentes.</p> <p>Abbildung 1: Therapieziele bei der Behandlung von Psoriasis.</p> <p>Dahingegen stellt der pharmazeutische Hersteller Novartis die Morbidität-Ergebnisse seiner PRIME-Studie „anhand der PASI 75, 90 und 100 Response“ dar [5] [8].</p> <p>Darüber hinaus legt das IQWiG als Endpunkt die „Remission, erhoben mit dem PASI 100“ für seine Dossierbewertung fest [10].</p> <p>In Summe sind sowohl das Nutzendossier des pharmazeutischen Herstellers als auch Nutzenbewertung durch das IQWiG gegenüber der durch den Hersteller ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäure insbesondere durch die Wahl der sehr ambitionierten klinischen Endpunkte benachteiligend und entsprechen vor allem nicht den Therapiezielen der aktuellen deutschen Behandlungsleitlinie. In der vom</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hersteller eingereichten BRIDGE-Studie jedoch war der primäre Endpunkt bei PASI 75 zugrunde gelegt [14].</p>	
<p>4) Mit der durch den Hersteller Novartis vorgelegten Daten aus der direktvergleichenden Studie Secukinumab vs. Fumarsäure [5] [6] [7] [8] [14] kann nach Einschätzung von Medac in keinem Fall ein „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ [10] geschlossen werden.</p> <p>Die Studie ist nach Einschätzung von Medac gänzlich ungeeignet, um eine solche Aussage überhaupt treffen zu können.</p> <p>„Bei der PRIME-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multi-zentrische, open-label Studie im Parallelgruppendesign mit verblindeter Endpunkterhebung für PASI und NAPS“ [8]. Dieses Studiendesign lädt mit insbesondere in der Initialphase mit unterschiedlichen Dosierungsintervallen zu Verzerrungen geradezu ein. Darüber hinaus wird das Potenzial unerwünschter Nebenwirkungen insbesondere der Initialtherapie sowohl in Fachmedien als auch in Patientenmaterial hinreichend diskutiert und ist daher allgemein bekannt. Weil Ärzte und Patienten wussten, welche Behandlung angewendet wurde, ist es plausibel anzunehmen, dass Fumarsäure-Patienten vorschnell oder schneller aus der Studie herausgenommen wurden. Die vom Hersteller angeführte Argumentation mit Verweis auf das IQWiG, dass „eine mangelnde Verblindung von Patient und behandelnden Prüfarzt [...] deshalb nicht per se zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene [führt]“ [8], überzeugt Medac daher nicht.</p> <p>Die außerordentlich hohe Abbrecherquote von 55,7 % der randomisierten Patienten unter Fumarsäureestern sieht Medac als Beleg der negativen Einschätzung zum Studiendesign an.</p> <p>Ferner könnten auch die Effektivitätsanalysen in der LOCF Analysen hierdurch günstiger für Secukinumab ausfallen, weil durch die kürzere</p>	<p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Trotz des offenen Studiendesigns erfolgte seitens der Prüfarzte eine verblindete Erhebung der Endpunkte PASI und NAPS. 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsdauer unter Fumarsäure die maximale Effektivität von Fumarsäure noch nicht erreicht sein kann. Die Verwendung von Last Observation Carry Forward (LOCF) Analysen lassen daher eher einen positiven Bias zu Gunsten von Secukinumab vermuten. Dass andere Imputationsmethoden dieser unterstellten Tendenz nicht widersprechen, ist bei den dann nicht mitberechneten Wirksamkeitswerten der Fumarsäure-Abbrecher methodisch naheliegend.</p>	
<p>5) Hinsichtlich der Wertigkeit von Fumarsäureestern zur Behandlung der Psoriasis bittet Medac um Aufnahme und Berücksichtigung der Ergebnisse der BRIGDE-Studie im Verfahren [15].</p>	
<p>6) Der pharmazeutische Hersteller Novartis wählt unter anderem Fumarsäure als zweckmäßige Therapie für sein Nutzendossier, weil „Fumarsäureester [...] das in Deutschland am häufigsten angewendete konventionelle Systemtherapeutikum dar[stellen]“ [8].</p> <p>Eine Quellenangabe hierfür lässt der Hersteller jedoch vermissen.</p> <p>Dahingegen möchte Medac einwenden: „Methotrexat (MTX) ist das weltweit am häufigsten zur Therapie der Psoriasis eingesetzte Systemtherapeutikum“ [16].</p>	
<p>7) Zwar gilt bislang bei mäßiger Studienlage die Wirksamkeit von Methotrexat und Fumarsäureestern bei der Behandlung der Schuppenflechten im direkten Studienvergleich mit leichter Überlegenheit von Methotrexat als vergleichbar [17] [18].</p> <p>Jedoch zeigen sich in einem einfachen indirekten Vergleich mit den Wirksamkeitsdaten von subkutanem Methotrexat in der METOP-Studie [19] insbesondere beim primären Endpunkt PASI 75 deutliche Vorteile zu den in der BRIDGE-Studie erhobenen Wirksamkeitsdaten mit Fumarsäureestern [14]:</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;"><i>24 Wochen</i> <i>MTX</i> <i>FAE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 50: 69% 61% • PASI 75: 51% 34% • PASI 90: 24% 19% 	
<p>8) Der pharmazeutische Hersteller Novartis führt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von zweckmäßigen Vergleichstherapien für den Wirkstoff Methotrexat erfreulicherweise neben der günstigen Darreichungsform Tabletten auch die Darreichungsform Injektionslösung in einer Fertigspritze an [2] [4] [7].</p> <p>Medac erlaubt sich den ergänzenden Hinweis, dass darüber hinaus auch die Darreichungsformen Injektionslösung und insbesondere die besonders patientenfreundliche Injektionslösung in einem Fertigpen zur Behandlung der Psoriasis zugelassen und im deutschen Markt erhältlich sind, aber hier nicht angeführt und berechnet werden [1] [3].</p>	<p>Im Beschluss werden in der Regel die Kosten für die wirtschaftlichste Darreichungsform dargestellt.</p>
<p>9) Als Fazit möchte Medac anführen, dass zum einen die hier angeführte Vergleichsstudie von Secukinumab vs. Fumarsäureestern nach unserem Ermessen nicht über die dargestellte Aussagekraft verfügt und zum anderen subkutanes Methotrexat nicht nur im Nebenwirkungsprofil, sondern darüber hinaus in Wirksamkeit und Therapiekosten die attraktivere Wahl für Kostenträger darstellt [20].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN, Wedel November 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2015
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel November 2014
- [5] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx[®]). Modul 1, o.O. 2017
- [6] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx[®]). Modul 2, o.O. 2017
- [7] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx[®]). Modul 3A, o.O. 2017
- [8] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx[®]). Modul 4A, o.O. 2017
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Plaque Psoriasis, o.O. 2016
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Secukinumab – (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 515)
- [11] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. JDDG 2011;9 (Suppl. 2):S1–S104
- [12] Nast A et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015;29:2277-2294
- [13] Pathirana D et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 Suppl 2:1-70
- [14] Sticherling M et al., Secukinumab is Superior to Fumaric Acid Esters in Treating Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatments: Results from the Randomized Controlled PRIME Trial. Br J Dermatol. 2017 Jun 5. doi: 10.1111/bjd.15707. [Epub ahead of print]
- [15] Mrowietz U et al., Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm[®] - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. 2017;176:615-623
- [16] Mössner R & Schön MP, Medikamentöse Systemtherapien der Psoriasis. Akt Dermatol 2010;36:142-152
- [17] Atwan A et al., Oral fumaric acid esters for psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD010497
- [18] Atwan A et al., Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol. 2016;175:873-881
- [19] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multi-

centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:528-537

- [20] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. Br J Dermatol. 2016;175:23-44

5.8 Stellungnahme der LEO Pharma GmbH

Datum	<< 21. Juni 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Secukinumab - Cosentyx® >>
Stellungnahme von	<< LEO Pharma GmbH>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die LEO Pharma GmbH ist das deutsche Tochterunternehmen der „LEO Pharma A/S“, die ihren Sitz in Ballerup, Dänemark, hat.</p> <p>LEO blickt auf eine lange Tradition als unabhängiges, forschendes Unternehmen zurück. Diese Tradition ermöglicht es LEO, innovative wirksame und sichere Produkte in den Bereichen Dermatologie (u.a. Psoriasis) und Thrombose zu entwickeln und zu vermarkten und damit letztendlich einen Beitrag zur Gesundheit und zum Verständnis für den Fortschritt der medizinischen Wissenschaft zu leisten.</p> <p>Im Gegensatz zu vielen anderen Pharmaunternehmen ist LEO als private Stiftung völlig unabhängig von fremden Kapitalinteressen. Die Gewinne bleiben im Unternehmen zum Nutzen von Forschung und Entwicklung in freier Entscheidung.</p> <p>Seit dem 1. Juni 2008 ist LEO Deutschland Mitglied des AKG e. V. (Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen) und setzt sich für ein transparentes und faires Unternehmensverhalten ein.</p> <p>LEO Pharma ist ein vom aktuellen Verfahren betroffenes Unternehmen und nimmt daher die Möglichkeit zur schriftlichen Stellungnahme wahr.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO 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)
	<p><u>Anmerkung 1:</u></p> <p>Kapitel 2.3.2 Studiencharakteristika (S. 11 ff.)</p> <p><i>Zitat: „Die Patienten im Secukinumab-Arm erhielten subkutan 300 mg Secukinumab zu den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 20. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Dies entspricht den Anforderungen der Fachinformation.“</i></p> <p>LEO Pharma geht nicht konform mit der Aussage, dass die hier zugrunde gelegte RCT streng der zugelassenen Fachinformation entspricht.</p> <p>Tatsächlich müssen wir konstatieren, dass alle uns bekannten Studien in denen der Wirkstoff Secukinumab untersucht wurde, Studiendesigns hatten, in denen die Studienmedikation jeweils nach Wochenfrist verabreicht wurde. Im Regelfall sind dies die Gaben zu Beginn der Therapie, dann nach Woche 1, 2, 3, 4 und nachfolgend <u>alle 4 Wochen</u>. Die hier vorgelegte Studie übernimmt bis zur Woche 20 dieses Design.</p> <p>Allerdings steht dies im Widerspruch zur Fachinformation, die nach Woche 4 bei Psoriasis vulgaris eine <u>monatliche</u> Gabe vorsieht. Diese Abweichung wirkt sich bei kürzeren Untersuchungen nur bedingt</p>	<p>In der vorliegenden Indikation kann der Zeitraum „alle vier Wochen“ als eine hinreichende Annäherung an eine monatliche Dosierung</p>

Stellungnehmer: LEO 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)
	<p>aus, über das Jahr hinweg aber (z.B. im Rahmen einer Erhaltungstherapie) ergeben sich relevante Abweichungen, die sich auch in der Berechnung der Jahrestherapiekosten auswirken.</p> <p>Wird das Therapeutikum (wie in der vorgelegten Studie) alle 4 Wochen verabreicht, ergeben sich mindestens 13 Applikationen pro Jahr (z.B. Erhaltungstherapie), wird jedoch streng nach Fachinformation therapiert ergeben sich genau 12 Applikationen pro Jahr.</p> <p>D.h. die hier bewertete Applikationsfrequenz ist höher als die in der Fachinformation vorgegebene. Man kann nicht ausschließen, dass diese Abweichung zu besseren Wirksamkeitsergebnissen führt.</p> <p>Ebenso wirkt sich diese Abweichung im Bereich der Kosten aus. In der hier vorgelegten Studie wird ein Studiendesign vorgelegt, welches zu Jahrestherapiekosten führt, die mind. 1500 € höher liegen, als die, die sich ergeben würden, wenn streng nach zugelassener Fachinformation therapiert würde.</p> <p>Wir bitten diese Inkonsistenz im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die zur Nutzenbewertung vorgelegte Studie und die zugelassene Fachinformation korrespondieren nicht.</p> <p><u>Anmerkung 2:</u> <i>Kapitel 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte. (S.18)</i></p>	<p>angenommen werden.</p>

Stellungnehmer: LEO 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)
	<p>Position LEO Pharma und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>LEO Pharma geht nicht konform mit der IQWiG Position, dass in der Kategorie Morbidität (Wirksamkeit des Therapeutikums) ausschließlich der PASI100 (NAPSI100) als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird.</p> <p>Es ist zwar nachvollziehbar, das einzig dieser Endpunkt keinerlei Interpretationsspielraum mehr darüber bietet, ob eventuell selbst durch verbleibende kleinere Läsionen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht (da diese z.B. in sichtbaren Bereichen oder im Genitalbereich lokalisiert sind), das rechtfertigt aber nicht das Vorgehen weitere patientenrelevante Endpunkte zu ignorieren (selbst wenn die Effektgröße auf Ebene des PASI100 größer sein sollte und beim Vergleich auf Ebene des PASI75 Deckeneffekte zu berücksichtigen sind).</p> <p>Generell ist nicht nachvollziehbar, dass das klar in den Leitlinien vermerkte Therapieziel (aktuell PASI75) als nicht-patientenrelevant erachtet wird. Zudem sollten anerkannte patientenrelevante Endpunkte bestimmt werden, die für alle Psoriasis-Therapien Gültigkeit haben.</p> <p>Wir schlagen vor, spätestens nach dem Erscheinen der neuen Leitlinien zu prüfen, welche Endpunkte im Bereich Morbidität tatsächlich Patientenrelevanz besitzen und ob diese in allen Fällen als binäre Endpunkte abgebildet werden müssen.</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: LEO 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)
	Zudem erachten wir es als sinnvoll zu überprüfen, ob hier angedeutete (mögliche) Unterschiede zwischen PASI 90 und PASI 100 tatsächlich auch auf Ebene der Lebensqualität abbildbar sind.	

5.9 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.06.2017
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®) – 2017-03-01-D 276
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers Str. 2-4 61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. Juni 2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die (erneute) Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [1].</p> <p>Das IQWiG kam zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegt [1].</p> <p>Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend „Lilly“ genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Ixekizumab, für welches das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 25. Februar 2016 die europäische Zulassung für die Indikation Plaque Psoriasis empfahl [2], Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Secukinumab.</p> <p>Lilly ist der Auffassung, dass die gesamte im Dossier vorgelegte Evidenz des neuen Arzneimittels durch das IQWiG inhaltlich hätte geprüft werden sollen; insbesondere hätten die Daten zum PASI 75 und PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index) detailliert analysiert werden sollen.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nichtberücksichtigung von PASI 75 und PASI 90</p> <p><i>Im IQWiG-Bericht wurden die Daten zu den Endpunkten PASI 75 und PASI 90 in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Begründet wird die Nichtberücksichtigung des PASI 75 und des PASI 90 mit der Unsicherheit der Interpretierbarkeit dieser Endpunkte im Hinblick auf die Bedeutung dieser Symptomverringerungen für die Patienten bzw. im Hinblick auf die tatsächliche Belastung für die Patienten durch die verbleibenden Symptome.</i></p> <p>Die Nichtbetrachtung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird der Bedeutung, die diese Endpunkte nach Einschätzung der wissenschaftlichen Gemeinschaft haben, nicht gerecht.</p> <p>Generell ist der PASI (insbesondere der PASI 75) in klinischen Studien der am häufigsten verwendete primäre Endpunkt [3]. Er gilt nach wie vor als Goldstandard, da er sowohl die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung als auch das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt [4]. Die weitverbreitete Verwendung des PASI ermöglicht unter anderem auch den Vergleich der Ergebnisse diverser klinischer Studien in diesem Anwendungsgebiet [5].</p> <p>Eine Verbesserung des PASI gegenüber Baseline um 75% oder mehr (PASI 75 Ansprechen) wird weithin als nützliches und realistisches klinisches Ergebnis akzeptiert [3], [6]. Die im PASI 75 reflektierte deutliche Symptomverbesserung geht in der Regel auch mit einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität einher [6].</p> <p>Der G-BA hat dieser Bedeutung bereits im vorherigen Verfahren zu Secukinumab Rechnung getragen und in den Tragenden Gründen zum</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschluss zu Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab „eine Verbesserung des PASI 75 und PASI 90 per se als patientenrelevant“ gewertet [7].</p> <p>Diese Entscheidung steht im Einklang mit den Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien der Fachgesellschaften und der EMA (European Medicines Agency). In diesen Leitlinien werden ab einem Erreichen eines PASI 75 (und damit auch eines PASI 90) Effekte als klinisch relevante Ergebnisse eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none">- Laut deutscher S-3 Leitlinie ist ein PASI 75 Ansprechen das aktuelle Therapieziel für alle Patienten [8].- Laut EMA können in klinischen Studien, die Patienten mit schwerer Psoriasis einschließen, diejenigen Studienteilnehmer als Responder eingestuft werden, die ein PASI 75 Ansprechen erzielen [9].- Auch in der deutschen [6] und internationalen Literatur [10] ist das PASI 75 Ansprechen als Therapieziel in klinischen Studien anerkannt. Augustin et al. beschreiben den Nutzen einer Therapie im Sinne der Wirtschaftlichkeit als das Erreichen von PASI 75 oder 90, ferner einen DLQI von 0 oder 1 [11]. <p>Natürlich sollte eine möglichst erscheinungsfreie Haut das Ziel der Behandlung einer mittelschweren bis schweren Psoriasis sein – auch dies ist in der deutschen Leitlinie verankert. Dies steht dem patientenrelevanten Nutzen einer Verbesserung der Hautsymptomatik um mindestens 75% und 90% jedoch nicht entgegen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Abkürzungen

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
SGB	Sozialgesetzbuch

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, *Secukinumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) - IQWiG-Bericht Nr. 515*. 2017.
2. EMA_EPAR, *Assessment Report Taltz (INN Ixekizumab)*. 2016.
3. Puig, L., et al., *Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(2): p. 213-220.
4. Leman, J. and A. Burden, *Treatment of severe psoriasis with infliximab*. Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(6): p. 1165-76.
5. Nast, A., et al., *Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(11): p. 2641-8.
6. von Kiedrowski, R. and e. al., *Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad*. Der Deutsche Dermatologe, 2011. **9**: p. 1 - 0.
7. G-BA, *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab*. 2015.
8. Nast, A., et al., *[S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2011. **9 Suppl 2**: p. e64-84.
9. EMA, *GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS (CHMP/EWP/2454/02 corr)*. 2004.
10. Boehncke, W.H. and M.P. Schon, *Psoriasis*. Lancet, 2015. **386**(9997): p. 983-94.
11. PsoNet-Magazin, *Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris (Supplemental 1.2017)*. 2017.

5.10 Stellungnahme Professor Augustin, DDG und Regionale Psoriasisnetze

Datum	04.06.2017
Stellungnahme zu	Secukinumab
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis <i>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriasis vulgaris ist eine mit 2,5 % Prävalenz häufige und für viele Betroffene und ihre Angehörigen äußerst belastende chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, die sich auch an vielen weiteren Zielorganen als Komorbidität manifestieren kann (Augustin [1,15]). Etwa 20% der Patientinnen und Patienten in dermatologischer Versorgung weisen zudem eine Psoriasis-Arthritis auf. Die Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und autoimmunologische Erkrankungen sowie Depression ist signifikant und etwa um den Faktor zwei gegenüber den Betroffenen erhöht, dies bei hohem klinischen Schweregrad noch stärker (Augustin 2014 [4], Augustin 2010 [5,6]). Entsprechend hoch sind auch die Krankheitskosten der schweren Psoriasis (Sohn [2]).</p> <p>Etwa 20 % der Betroffenen in der Versorgung haben eine mittelschwere bis schwere Form der Erkrankung, wobei der Schweregrad international meist über einen überschwelligen objektiven (PASI) wie auch subjektiven Schweregrad (DLQI) definiert wird. Die Einbussen an Lebensqualität können erheblich sein [15] und übertreffen die vieler anderer chronischer Krankheiten (Rapp, [3]).</p> <p>Die WHO stufte in ihrer Resolution vom 23.5.2014 Psoriasis als eine von fünf besonders versorgungsrelevanten, nicht-ansteckenden Erkrankungen (Non-communicable diseases) ein [14]). In ihrem „Psoriasis Global Report 2016“ weist die WHO auf das weltweite Problem der Stigmatisierung und fehlenden Ernstnahme dieser Erkrankung trotz häufig sehr hoher Krankheitslast hin [12]). Sie betont die Notwendigkeit eines weltweit gerechten Zuganges zu einer leitliniengerechten, zeitgemäßen Versorgung und fordert die Mitgliedsstaaten zur aktiven Unterstützung gegen Stigmatisierung und für mehr Versorgungsqualität auf.</p> <p>Gemäß der deutschen AWMF-S 3-Leitlinie wie auch der analogen eu-</p>	

Stellungnehmer: Professor Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ropäischen Leitlinie besteht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut grundsätzlich eine Indikation für eine systemische Therapie, für die in Deutschland derzeit elf Wirkstoffe zu Verfügung stehen, davon fünf konventionelle und sechs Biologika.</p> <p>Die Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris hat sich in den letzten zehn Jahren im Zuge eines systematischen Programmes auf der Basis nationaler Versorgungsziele nachhaltig und messbar verbessert (Augustin 2016; [7]). Dies gilt bisher allerdings lediglich für Patienten, die in qualifizierter und umfassender dermatologischer Versorgung sind [8-10]. Zu dieser tragen insbesondere die etwa 800 dermatologischen Praxen und Kliniken bei, die in regionalen Psoriasis-Netzen organisiert sind [11]). Von diesen gehen über 80% der Verordnungen von Systemtherapeutika und Biologika aus. Diese Versorgung wird seit 2008 im deutschen Psoriasis Register PsoBest systematisch auf Patientensicherheit, Versorgungsqualität und „Best-Practice“ geprüft [16]. Das Versorgungsverhalten in PsoBest wird auch in der vorliegenden Kommentierung als Maß der Routineversorgung zu Grunde gelegt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p> <p>Die DDG und die regionalen Psoriasisnetze begrüßen grundsätzlich die positive Nutzenbewertung zu Secukinumab. Die Einführung nutzenbringender Wirkstoffe in die Versorgung unterstützt die Umsetzung der Nationalen Versorgungsziele zur Psoriasis 2016-2020 ([13]), welche durch die Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis in Fortsetzung der Versorgungsziele 2010-2015 konsentiert wurden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14 und S. 41	<p>Zitat: „Da das Therapieziel als Verbesserung des PASI um 75% definiert war, ist es möglich, dass nicht bei allen Patienten die Fumarsäureester-Dosis bis zum individuell bestmöglichen Therapieerfolg auftitriert wurde und damit eine Benachteiligung in der Erreichung der Remission in diesem Behandlungsarm vorlag. Dies führt zu einer Unsicherheit in der Interpretation der Endpunkte, die über eine PASI 75 Response hinausgehen, z. B. PASI 100 und DLQI (0 oder 1).“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Diese Aussage ist nicht sachgerecht: Die Maßgabe für die Prüffärzte war durchaus, für alle Patienten auch im Fumaderm-Arm eine bestmögliche Verbesserung des Hautstatus zu erzielen – nicht aber um jeden Preis. Denn signifikante Nebenwirkungen (Übelkeit, Oberbauchbeschwerden, Flush-Symptomatik, Lymphopenie) können bei der Behandlung mit Fumaderm bei individuell unterschiedlichen Dosen auftreten, sodass bei der Aufdosierung eine zunehmende Wahrscheinlichkeit von für den Patienten intolerablen Nebenwirkungen besteht und das Erreichen der Zieldosis (2-2-2Tbl./d) verzögert oder sogar verhindert. Insofern liegt, anders als vom IQWiG formuliert, keine „Benachteiligung in der Erreichung der Remission“ vor, sondern ist das Erreichen derselben durch die Nebenwirkungen grundsätzlich stark begrenzt. Dem Studienprotokoll ist hier kein Fehler anzulasten. Auch entsteht keine „Unsicherheit in</p>	Das Vorgehen in der Studie, das Therapieziel für Fumarsäureester auf einen PASI 75-Response mit der zusätzlichen Option, die Dosis weiter zu erhöhen, festzulegen, wird seitens des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss nicht kritisiert.

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Interpretation der Endpunkte“, sondern entsprechen die Ergebnisse dem in der Therapie möglichen Behandlungserfolg..	
S. 6 und S. 18	<p>Zitat S. 6: Bewertung der Morbidität durch PASI100</p> <p>Zitat S. 18: „Die vom pU dargestellten Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden als nicht patientenrelevant erachtet und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Jedoch werden die Ergebnisse zum PASI 75 und PASI 90 ergänzend dargestellt.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wir weisen mit Nachdruck darauf hin, dass nicht nur PASI 100, sondern auch besonders PASI 75 und PASI 90 wichtige und patientenrelevante Therapieziele wie auch Endpunkte sind. Deren Eignung als Endpunkte ist auf nationaler wie internationaler Ebene hinreichend belegt und wurde von uns in den vorausgehenden Stellungnahmen zu Secukinumab und zu Apremilast bereits detailliert begründet. Dieser Begründung ist im Übrigen auch der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Beschluss vom 27.11.2015 erfreulicherweise gefolgt. Die Kernaussagen aus der damaligen Stellungnahme sind am Ende der aktuellen Stellungnahme nochmals zusammengefaßt.</p> <p>Der Stellungnehmende legt dringend nahe, die Bewertungen primär auf PASI75- und PASI90-Daten zu fokussieren. Im Ergebnis wird</p>	Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich hieraus keine andere Nutzenlage ergeben, doch wird diese Methodenwahl der Versorgungsevidenz und der Patientenperspektive weitaus gerechter.	
S. 19 und S. 40	Zitat: „Für den Endpunkt NAPSI 100 liegen keine verwertbaren Daten vor“ und NAPSI100 in Tabelle 11 Stellungnahme: Das IQWiG macht geltend, dass für die Bewertung der Nagelveränderungen keine hinreichende Datengrundlage gegeben sei, da zum Baseline-Zeitpunkt nur etwa 50 % der Patienten in beiden Beobachtungsgruppen eine Nagelbeteiligung gehabt hätten. Letzteres ist zutreffend, dies spiegelt den Normalfall bei Psoriasis wieder. Die konfirmatorische Darstellung der NAPS I 100-Werte wäre möglich und sinnvoll gewesen.	Eine Reduktion im NAPS I um 100 % (NAPS I 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.
S. 20	Zitat: „Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte wurde als hoch eingestuft.“ Stellungnahme: Das Verzerrungspotential bei PASI100 und NAPS I 100 ist äußerst gering, nicht hoch. Beide wurden durch verblindete zweite Prüfer (s.g. Rater) erhoben und lassen in der klinischen Befundung keinen Interpretationsspielraum zu. Ein hohes Verzerrungspotential „aufgrund potenziell großer Unterschiede in potenziell informativen Zensierungen“ erschließt sich dem Stellungnehmenden nicht. Der	Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Trotz des offenen Studiendesigns erfolgte seitens der Prüfer eine verblindete Erhebung der Endpunkte PASI und NAPS I.

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verlust an Studienteilnehmern aufgrund der hohen Nebenwirkungsquote bei Fumaderm Behandlung ist ein Ergebnis per se, das mit geringem Verzerrungspotential analysierbar ist.	
S. 21	<p>Zitat: „Da das Therapieziel definiert war als eine PASI 75 Response und daher eine Benachteiligung in der Erreichung der Remission im Fumarsäureester-Arm durch nicht weiteres Auftitrieren der Dosis nicht auszuschließen ist, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte, die über eine PASI 75 Response hinausgehen, erhöht.“ und „Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte ist darüber hinaus durch die hohe Anzahl an Protokollverletzungen durch nicht protokollgemäße Anwendung von Fumarsäureester erhöht.“</p> <p>Stellungnahme: siehe auch vorausgehenden Kommentar zur Auftitration.</p> <p>Bei der Bewertung der Protokollverletzungen ist zu beachten, dass das Vorgehen in der Studie strengen Maßgaben des Patientenschutzes sowie der Fachinformation folgen musste. Eine Anpassung der Dosierung an die beobachtete Unverträglichkeit war im Protokoll mit Verweis auf den Zulassungstext erlaubt und stellt dementsprechend keine Protokollverletzung dar.</p>	
S. 24	Zitat: „Für den Endpunkt NAPSI 100 lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznut-	

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zen von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Stellungnahme: Der Zusatznutzen für NAPS1 100 kann bei der vorliegenden Datenlage nicht in Abrede gestellt werden. Vgl. vorausgehenden Kommentar.</p>	<p>Siehe Seite 122.</p>
S. 29	<p>Zitat in Tab. 17: „Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Klo < 0,80.“</p> <p>Stellungnahme: In der Beimessung eines „beträchtlichen“ Zusatznutzens für PAS1100 lässt das IQWIG erkennen, dass es die vorliegende Indikation „schwere Psoriasis“ einer nicht schwerwiegenden Kategorie zuordnet und damit ein höheres Maß an Nutzen aufgrund der fehlenden Krankheitsschwere ausschließt. Dies ist eine nicht nur unzutreffende, sondern für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis grundsätzlich benachteiligende Einstufung. Die mit Biologika behandelten Patienten mit schwerer Psoriasis weisen vielmehr eine äußerst starke Krankheitslast auf (vgl. allgemeine einleitende Bemerkung), die nach allen Studiendaten ebenso stark oder stärker als viele andere chronische Erkrankungen und Tumorleiden sind(Referenz).</p> <p>Das IQWIG und der GBA werden gebeten, diesen Sachverhalt</p>	

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klarzustellen und im Einklang mit der Resolution der WHO von 2014 und dem WHO Global Report 2016 die hohe Krankheitslast („disease burden“) der mittelschweren bis schweren Psoriasis anzuerkennen. Folgerichtig müsste dann bei Vorliegen starker Nutzeneffekte ein erheblicher und nicht nur beträchtlicher Zusatznutzen attestiert werden.	
S. 43	Zitat: „Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI tatsächlich Informationen zu Ausmaß und zur Schwere von patientenrelevanten Symptomen an verschiedenen Körperregionen ein [12]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtscore zusammengefasst. Wenn sich die Symptomatik im Verlaufe einer Therapie verbessert, aber noch Symptome verbleiben, gibt der resultierende PASI-Score deshalb keine Informationen dazu, an welchen Körperregionen diese auftreten. Aufgrund der Anlage des Instrumentes erlauben Auswertungen zur Response (also PASI90 oder PASI75) deshalb auch keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind. Beispielsweise ist es demnach möglich, dass alle verbleibenden Symptome, selbst bei Erreichen eines PASI 90 an einer für den Patienten sehr belastenden Stelle, etwa im Gesicht, auftreten. Hinsichtlich der Interpretierbarkeit des PASI 90 bzw. PASI 75 besteht somit die Unsicherheit, was diese Symptomverringerungen für die Patienten bedeuten bzw. welche Belastung die verbleibenden Symptome für die Patienten tatsächlich darstellen.“	

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>Bei der Bewertung der Körperareale vermutet das IQWiG, dass eine Reduktion des PASI und ein Verbleib von restlichen Läsionen ausschließlich auf eine besonders markante Zone, zum Beispiel sichtbare Körperregion erfolgen könnte. Diese Hypothese ist theoretisch denkbar, jedoch unterstützt weder die Klinik noch die Datenlage diese Hypothese. Es ist auch in der Literatur niemals so beschrieben worden. Dagegen spricht auch, dass die Differenzen des DLQI vorliegend wie auch in der Literatur mit den relativen PASI-Reduktionen um 75% und 90% signifikant korrelieren und somit kein messbarer residueller Hautzustand in besonderer Topologie eintritt, der von den Patienten als besonders belastend erlebt wird. Zur abschließenden Klärung wäre eine Subgruppenanalyse nach verbliebenen Körperarealen möglich.</p>	<p>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.</p> <p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
S. 46	<p>Aufkommen an unerwünschten Ereignissen bei Fumaderm</p> <p>Die hohe Rate an Unverträglichkeiten und Therapieabbrüchen im Behandlungsarm Fumaderm ist in diesem Ausmaß auch für Experten überraschend gewesen, erscheint jedoch grundsätzlich nachvollziehbar und unterstreicht, dass Fumaderm als zweckmäßige Vergleichstherapie in Studien zu Nutzenbewertung von Systemtherapeutika bei Psoriasis vulgaris komplett ungeeignet ist. Aus den genannten Gründen empfehlen wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss und mittelbar auch dem IQWiG, Fumaderm zukünftig nicht</p>	

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als obligate zweckmäßige Vergleichstherapie zu definieren.	
S. 51	<p>Zitat: „In den Publikationen [29-32] zur Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis sowie des Anteils der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, stimmt die Schweregradeinteilung nicht mit der Definition in der Versorgungsleitlinie [3] bzw. dem europäischen Konsensus [14] überein, ...“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Publikationen (29-32) stehen hinsichtlich der Schweregradeinteilung der Psoriasis nicht im Widerspruch zu dem Quellen (3) und (14).</p> <p>Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die zitierte Leitlinie (3) keine Versorgungsleitlinie, sondern eine Therapieleitlinie der AWMF ist. Sie hat nicht den Anspruch, eine normative Formulierung des Schweregrades der Psoriasis zu leisten.</p>	
S. 53, ferner S. 54	<p>Zitat: „Ciclosporin und Methoxsalen(?MTX?) werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [35,37]. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 86,6 kg. Nach den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 ergibt sich jedoch ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg [39].“</p>	<p>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, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frau-</p>

Stellungnehmer: Professor Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>Das vom pU in Ansatz gebrachter mittlere Körpergewicht von 86,6 kg ist sachlich richtig. Wie schon in allen vorausgehenden Stellungnahmen zu Dossierbewertungen des IQWiG angemerkt, weisen Patienten mit Psoriasis einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit signifikantem Übergewicht sowie Adipositas auf [5,6,17].</p> <p>Die bestpassende deutsche Referenzpopulation für die Zielpatienten des vorliegenden Dossiers sind die Patienten im Deutschen Psoriasis-Register PsoBest [16], da diese alle bei Einschluss eine Indikation für Systemtherapeutika aufweisen. Auch hier entspricht das durchschnittliche Körpergewicht in der aktuellen Auswertung von 6.750 Patienten zur Baseline mit 86,5 kg den Angaben des pU, nicht des IQWiG (www.psobest.de).</p>	<p>en 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.</p>

	<p>Ergänzende Zusammenfassung aus der Stellungnahme „Stellungnahme - Augustin - Secukinumab - 2015-06-01-D-167“:</p> <p>Aus den folgenden Gründen sind PASI90 und PASI75 als wichtigste patientenrelevante Kriterien des klinischen Outcomes bei Psoriasis heranzuziehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenngleich die absoluten DLQI- und PASI-Werte in vielen Studien nicht oder nur mäßiggradig korrelierten, fanden sich in den meisten Studien hinreichende Korrelationen zwischen den Differenzen unter definierten Therapien, etwa $R^2=0.8055$ in der Metaanalyse von Mattei et al. ¹; eine vergleichbare Korrelation fand sich auch in zahlreichen anderen Arbeiten, erwähnt sei unter etwa 50 Publikationen nur das Paper von Norin et al. ² 2. Die von den Arzneimittelbehörden EMA und FDA empfohlenen und fast ausschließlich verwendeten Endpunkte in der klinischen Forschung sind unter den PASI-Outcomes PASI75 und PASI 90³. Zitat aus der EMEA-guidance: „In general, the best evidence of efficacy is the percentage of patients who achieve the result of „clear or almost clear“ (PASI>90%) on treatment. In studies enrolling severe patients, patients who achieve the result of „mild“ (PASI>75%) may also be considered as responders if defined prospectively“. 3. PASI75 ist in der klinischen Forschung der Psoriasis der mit Abstand am häufigsten eingesetzte primäre Endpunkt, wie eine Recherche vom 10.09.2015 in clinicaltrials.gov ergab: 	<p>Siehe Seite 121.</p>
--	--	-------------------------

¹ Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):333-7.

² Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):797-802

³ EMEA GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004

	<p>In den k=288 gelisteten klinischen Studien zur Systemtherapie der Psoriasis, in denen PASI ein Endpunkt war, wurde in über 200 Studien PASI75 als primärer Endpunkt verwendet⁴. PASI90 kam überwiegend als sekundärer Endpunkt vor, PASI100 wurde in keiner der Studien als Endpunkt benannt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Die internationalen Therapieleitlinien zur Psoriasis vulgaris bewerten die Effektivität der Psoriasismedikation mit PASI 75 und PASI 90⁵⁶. 5. Das europäische Konsensuspapier zu den Therapiezielen bei Psoriasis definiert PASI75 als Parameter eines hinreichenden therapeutischen Nutzens². In Verbindung mit der Erfassung der Lebensqualität wird sogar PASI50 in der Induktionstherapie als Zielkriterium herangezogen. 6. In keiner bisher publizierten Leitlinie und in keinem Konsensuspapier zur Psoriasismedikation wurde hingegen bisher PASI100 als primärer patientenrelevanter Endpunkt bei Psoriasis definiert. 7. Die vom IQWiG zitierte Publikation Schäfer et al.⁷ ist offenbar missverstanden worden. Im Kern weist sie darauf hin, dass Patienten mit PASI75 weit überwiegend einen subjektiven therapeutischen Nutzen und eine hohe Therapiezufriedenheit aufweisen, dies umso mehr bei PASI90. 	
--	--	--

⁴ www.clinicaltrials.gov; de novo-Recherche vom 10.09.2015; Suchbegriffe: (psoriasis AND systemic treatment AND PASI) NOT Arthritis

⁵ Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.

⁶ Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

⁷ Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol. 2010; 20(1), 62-67, 2010

	<p>PASI100 wurde hier nicht untersucht, da klinisch und wissenschaftlich nicht etabliert.</p> <p>8. Auch die deutsche S3-Leitlinie [1] wurde nicht richtig wiedergeben, wenn aus dieser geschlossen wird, dass das generelle Ziel kompletter Abheilung gleichbedeutend mit einem sinnvollen Endpunkt PASI100 sei. Eine entsprechende Stellungnahme der Leitliniengruppe erfolgt parallel zur vorliegenden.</p> <p>9. Die Metaanalyse von Mattei et al. [7] konkludiert gleichlautend: „Both approaches to the DLQI and PASI correlation suggest ... that a PASI 75 is a meaningful cut-off based on the MCID and banding method proposed by Finlay.“</p> <p>10. In der klinischen Versorgung wäre es fehlerhaft, Patienten bei Nicht-Erreichen des PASI100 zwingend auf eine andere Therapie umzustellen, da bereits bei PASI75 über 80% und bei PASI90 über 95% der Patienten einen hinreichenden Nutzen empfinden. Die Orientierung am PASI100 würde hier den Patienteninteressen deutlich entgegenstehen oder sie durch vorschnelle Therapiewechsel sogar unbillig gefährden.</p> <p>11. Auch im internationalen Kontext ist PASI90 der wichtigste Entscheidungsstandard⁸.</p> <p>Hervorzuheben ist auch eine aktuelle Arbeit zur Frage der patientenrelevanten Outcomes aus dem Deutschen Psoriasisregister PsoBest, die dem IQWiG bisher nicht vorlag⁹. An 2534 Patienten wurde hier mittels Ankervariablen gezeigt, dass nach 3 und nach 6</p>	
--	--	--

⁸ Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

⁹ Augustin M, Thaci D, Rustenbach S, Mrowietz U, Gutknecht M, Radtke M, von Kiedrowski R, Spehr C, Reich K. Patient relevance of clinical and patient-reported outcomes in psoriasis: evidence from the German psoriasis registry PsoBest. Submitted 9/2015

Monaten Beobachtungszeit 87% der Patienten bei PASI75 und 98% der Patienten bei PASI90 einen relevanten Nutzen der Behandlung erlebten. Dieser Anteil unterschied sich zwischen PASI90 und PASI100 nicht. Der Anteil an Patienten mit DLQI 0-1 als Marker einer nicht eingeschränkten Lebensqualität war zu den gleichen Zeitpunkten zwischen Patienten, die PASI90 erreichten, und denen mit PASI100 ebenfalls nicht unterscheidbar. Insgesamt wird somit der Unterschied von PASI90 und PASI100 von den Patienten offenbar subjektiv nicht wahrgenommen. Dies überrascht nicht, wenn man bedenkt, dass PASI90 und PASI 100 bei einem vergleichsweise groben Composite Score nur um wenige Prozent oder sogar darunter voneinander abweichen. Die Interrater-Reliabilität übertrifft dabei die Unterschiede in den Grenzbereichen bei weitem, etwa zwischen z.B. 99% PASI-Besserung (=PASI90) und 100% PASI-Besserung (=PASI100). Derart feine klinische Differenzen finden in der Lebensqualität, gemessen am DLQI, kein Korrelat und werden von Patienten nach allen vorliegenden Daten nicht wahrgenommen.

Zusammenfassend gibt es eine hohe Argumentationsdichte dafür, PASI75 und PASI90, in keinem Falle aber PASI100 als primären Endpunkt in der Bewertung des patientenrelevanten therapeutischen Zusatznutzens einzusetzen.

Literaturverzeichnis

Verwendete Literatur im allgemeinen und kommentierenden Teil

- 1 Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- 2 Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. *Dermatology* 2006; 212: 137-144.
- 3 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
- 4 Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014. ISBN: 978-3-00-043464-8
- 5 Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.
- 6 Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.
- 7 Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, Mrowietz U, Reich K, Reusch M, Strömer K, Thaçi D, von Kiedrowski R, Radtke MA. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005H2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res*. 2016 Apr 5 (ePub first)
- 8 Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (8): 640-646.
- 9 Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. *Dermatology* 2009; 219 (1): 54-58.
- 10 Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839.
- 11 www.psonet.de; letzter Zugriff: 02.06.2015
- 12 WHO 2016. Global report on psoriasis. WHO Library Cataloguing in Publication Data. ISBN 978 92 4 156518 9.
- 13 www.versorgungsziele.de; letzter Zugriff: 02.06.2015
- 14 WHO: World Health Assembly resolution WHA67.9 vom 24.05.2014
- 15 Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schippel I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.
- 16 Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.

17 Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology*. 2015;231(3):231-8.

Verwendete Literatur im zusätzlichen Teil S. 13-16 [Ergänzende Zusammenfassung aus der Stellungnahme „Stellungnahme - Augustin - Secukinumab - 2015-06-01-D-167“]

1 Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):333-7.

2 Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):797-802

3 EMEA GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004

4 www.clinicaltrials.gov; de novo-Recherche vom 10.09.2015; Suchbegriffe: (psoriasis AND systemic treatment AND PASI) NOT Arthritis

5 Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Grif-fiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.

6 Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

7 Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol*: 1 20(1), 62-67, 2010

8 Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

9 Augustin M, Thaci D, Rustenbach S, Mrowietz U, Gutknecht M, Radtke M, von Kiedrowski R, Spehr C, Reich K. Patient relevance of clinical and patient-reported outcomes in psoriasis: evidence from the German psoriasis registry PsoBest. Submitted 9/2015

5.11 Stellungnahme Professor Sticherling/ Professor Reich

Datum	22.06.2017
Stellungnahme zu	Secukinumab / Cosentyx
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Michael Sticherling, Hautklinik Universitäts- klinikum Erlangen Prof. Dr. med. Kristian Reich, Dermatologikum Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Sticherling/Prof. Reich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der monoklonale anti-Interleukin 17 Antikörper Secukinumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen. Jetzt erfolgt die Neubewertung eines Zusatznutzens bei Vorliegen der Ergebnisse einer kontrollierten, verblindeten Vergleichsstudie von Secukinumab mit Fumaderm® über 24 Wochen. Diese konnte hoch-signifikante Unterschied hinsichtlich des PASI 75 und 90 sowie der Remission als PASI 100, und des DLQI (Lebensqualität) zugunsten von Secukinumab nachweisen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Sticherling/Prof. Reich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.	<p>Anmerkung: Moniert wurde das Verzerrungspotenzial angesichts der angewendeten statistischen Auswertungsmethoden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Verzerrung ist für eine klinisch relevante Bewertung nicht erkennbar. Die so genannte <i>Non-Responder-Imputation</i> (NRI) ist die konservativste der zur Verfügung stehenden statistischen Methoden zur Handhabung fehlender Daten und etablierter Standard bei der Analyse des primären Endpunkts klinischer Studien. Die hohe <i>Drop-out Rate</i> bei Fumaderm® ist im wesentlichen Folge von Unverträglichkeiten. Die Imputation so ausgeschiedener Patienten als <i>non-responder</i> beschreibt am besten die Übertragbarkeit der Studiendaten in die Praxis, weil für diese Patienten eben keine adäquate klinische Kontrolle mit dem Präparat erreicht werden kann.</p>	<p>Der Nutzenbewertung wurden die Analysen der Ergebnisse an Woche 24 nach ITT-Prinzip unter Berücksichtigung aller Patienten mit vervollständigtem Datensatz mit der Methode der Multiplen Imputation zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p>
2.	<p>Anmerkung: Moniert wurde weiterhin eine teilweise Abweichung des von Ärzten tatsächlich in der Studie benutzen Dosierungsschemas von Fumaderm® gegenüber der Fachinformation und damit dem in der Studie vorgeschriebenen Dosierungsschema, daraus resultierend</p>	

Stellungnehmer: Prof. Sticherling/Prof. Reich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine relativ hohe Zahl von Protokollabweichungen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tatsächlich ist aber gerade eine gewisse individuelle Flexibilität bei der Dosierung von Fumaderm® üblich und beste klinische Praxis. Die strikte Verfolgung der in den Fachinformationen gegebenen Aufdosierung entspricht dagegen nicht dem klinischen Alltag. Hier handelt es sich eher um eine Empfehlung. Auch ist die im Bericht geforderte volle Auftitrierung auf die Maximaldosis weder Standard noch notwendig, da zum individuell bestmöglichen Therapieansprechen nicht die Maximaldosis von 3x2 Tabletten erforderlich ist. Aktuelle Studien und Registerdaten belegen eine durchschnittliche tägliche Tabletteneinnahme von ca. 3 Tabletten bei optimal ansprechenden Patienten. Es ist daher verständlich, dass ein flexibles Dosierungsschema von Ärzten auch in der Studie angewandt wurde. Die "Protokollabweichungen" machen die Daten daher eher relevanter für die Praxis. Bei durchgehend strikter Anwendung des empfohlenen Dosierungsschemas wäre eine noch höhere Abbruchrate ohne eine verbesserte Wirkung in dem mit Fumaderm® behandelten Arm zu erwarten.</p>	
3.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die offensichtliche Wertung der Psoriasis durch das IQWiG als eine eher kosmetisch störende Erkrankung ist empörend und entspricht nicht der heutigen medizinisch-wissenschaftlichen Bewertung der</p>	

Stellungnehmer: Prof. Sticherling/Prof. Reich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es handelt sich um eine systemische Entzündungserkrankung, die die Haut und andere Organsysteme wesentlich einbeziehen kann, zu einer erhöhten Mortalität führt und für betroffene Patienten mit einer deutlichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.</p>	
4.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Argumentation des IQWiG gegen den PASI 75 und 90 als nicht praxisrelevant ist nicht nachvollziehbar und entspricht nicht der Wertung der letzten AMNOG Verfahren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der PASI zusammen mit dem DLQI spiegelt die objektive und subjektive, patientenseitige Krankheitswertung gut wider. Es ist in klinischen Studien und in Patientenregistern gut belegt, dass ein niedriger PASI bei der großen Mehrheit der behandelten Patienten eine gute Kontrolle der Erkrankung widerspiegelt mit entsprechender Verbesserung der HR-QoL da eine vom IQWiG angeführte verbleibende Manifestation der Psoriasis im Gesicht im Praxisalltag praktisch nicht vorkommt.</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Secukinumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Juli 2017
von 11.45 Uhr bis 12.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie):**

Herr Ackermann
Frau Tobias

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Almirall Hermal GmbH (Almirall):**

Frau Dorn
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Janssen-Cilag GmbH (Janssen):**

Frau Olbrich
Frau Spyra

Angemeldete Teilnehmer der **Firma LEO Pharma GmbH (LEO):**

Herr Dr. Macheleidt
Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Lilly Deutschland GmbH (Lilly):**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Menne

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Medac GmbH (Medac):**

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Novartis Pharma GmbH (Novartis):**

Herr Hentschke
Herr Dr. Kress
Herr Dr. Melzer
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer für die **Hautklinik im Universitätsklinikum Erlangen (Uni-Hautklinik Erlangen):**

Herr Prof. Dr. Sticherling

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. Stavermann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, sofern jetzt ein fliegender Wechsel stattgefunden hat, noch einmal herzlich willkommen hier bei uns im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, frühes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V für Secukinumab.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2017, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen Novartis als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat. Dann hat als Fachgesellschaft die DDG und haben als Sachverständige der Praxis Herr Professor Sticherling von der Hautklinik des Uniklinikums Erlangen und Herr Professor Reich aus Hamburg Stellung genommen, dann als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie, Almirall, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly und Medac und als Verbände der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Berufsverband der Deutschen Dermatologen.

Ich muss für unser Protokoll die Anwesenheit feststellen: Es müssten für Novartis Herr Dr. Wasmuth da sein – ihn haben wir gesehen –, dann Herr Dr. Melzer – er ist auch da –, Herr Dr. Kress – er ist auch da – und Herr Hentschke – jawohl. Ferner müssten für AbbVie Herr Ackermann und Frau Tobias da sein – ja –, dann für Almirall Frau Dorn und Frau Dr. Sickold – ja –, außerdem Herr Professor Dr. Augustin wieder für die DDG – ja –, dann Herr Professor Dr. Sticherling für die Hautklinik des Universitätsklinikums Erlangen, weiter Frau Olbrich von Janssen und Frau Spyra von Janssen – ja –; dann Herr Dr. Macheleidt von LEO und Herr Dr. Wilke von LEO – ja –; Frau Professor Dr. Kretschmer – sie ist einen Platz hinübergerückt –, dann Frau Menne – sie ist auch da. Sie beiden haben jetzt ein bisschen mehr Pause. Schließlich müsste Herr Dr. Johannes von Medac da sein – ja –, ebenso Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – sie sind auch wieder beide da – und Herr Dr. Stavermann vom BVDD. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein.

Dann kommt der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte Namen und entscheidendes Unternehmen nennen, damit wir das entsprechend protokollieren können. Dann ist bitte auch das Mikrofon zu benutzen; das gilt auch für die Fragesteller. Vor diesem Hintergrund können wir die Protokollführung erleichtern.

Hier wie auch bei der vorangegangenen Anhörung nenne ich schon zwei, drei Punkte, die wir kurz erörtern sollten; teilweise haben wir sie eben schon diskutiert: Über die erste Frage, ob die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen sind, haben wir eben lang und breit diskutiert. Dann geht es um die NAPI 100-Responder-Analysen sowie um die Frage, ob der PASI 75 ein faires Therapieziel im Vergleichsarm darstellt, und ferner um die Frage: Waren die Patienten in der PRIME-Studie mit Phototherapie vorbehandelt und in welchen Größenordnungen? Hintergrund hierfür: Die Ausschlusskriterien erlauben UVA-/UVB-Bestrahlung, untersagen aber die PUVA. Da müssten wir noch ein bisschen Licht ins Dunkel bringen. Außerdem gibt es die übliche Frage, die wir eben auch schon beantwortet haben: Wie ist die Studiendauer von 24 Wochen im Kontext einer chronischen Erkrankung zu bewerten? Dazu werden Sie dann sagen, dass das eben Gegenstand der Beratung war und dass man das üblicherweise hier zugrunde legt. Zudem geht es auch hier wieder um die von der EMA identifizierten Langzeitrisiken, also um Infektionen, Neutropenien und maligne Erkrankungen, und darum, wie Sie diese einschätzen. Da würde uns interessieren, ob Sie in der Langzeitbehandlung ähnliche Erfahrungen

gemacht haben, wie wir sie eben diskutiert haben. Ich kann darauf Bezug nehmen, weil ja vom jetzigen pharmazeutischen Unternehmer bereits zwei Leute an der hier eben stattgehabten Anhörung teilgenommen haben.

Ich würde aber jetzt dem pU die Möglichkeit geben, einleitend ein paar Takte zu sagen und die aus seiner Sicht wichtigsten Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG und sonstige Obliegenheiten, hier darzustellen. Wer macht das? – Herr Kress, bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung Secukinumab. Ich würde gerne meine Kollegen vorstellen: Herr Christian Hentschke für Themen zur Statistik, Herr Melzer aus der Medizin und zu meiner linken Seite Herr Timo Wasmuth für gesundheitsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Andreas Kress. Ich leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist Secukinumab im Anwendungsgebiet Psoriasis. Secukinumab wurde im Jahr 2015 für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen. Anders als ursprünglich von Novartis beantragt, wurde Secukinumab von der EMA aufgrund überzeugender Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auch für die Erstlinientherapie zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt lag noch keine direkte Evidenz für diese Subpopulation vor. Daher haben wir unmittelbar nach der Zulassung die PRIME-Studie initiiert. Das sind die Daten, die wir hier heute besprechen.

Ziel war es, schnellstmöglich direkt vergleichende Daten für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierte Subpopulation A zu generieren, das heißt Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. Die Planung des Studiendesigns erfolgte in enger Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss. Als die Ergebnisse der PRIME-Studie vorlagen, haben wir die erneute Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragt.

Bei dieser PRIME-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, direkt vergleichende Studie, die Secukinumab mit Fumarsäureestern vergleicht. Insgesamt wurden 202 Patienten mit Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die noch nicht mit systemischen Therapien behandelt worden waren. In den Auswertungen zeigt sich eine konsistente Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern mit zum Teil sehr großen Effekten. Hier sind insbesondere die großen Effekte hinsichtlich der PASI 100-Response bemerkenswert, also vollständige Symptombefreiung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten.

Für die PASI 100-Response zeigt sich eine zehnfache Überlegenheit von Secukinumab, für die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, sogar eine 20-fache Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Diese Effekte können im Sinne des IQWiG-Methodenpapiers als dramatisch bezeichnet werden. Diese Effekte wurden auch vom IQWiG bei der Ableitung des Zusatznutzens in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Das IQWiG hat Secukinumab aufgrund der ausschließlich positiven Effekte einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern zuerkannt. Neben dem beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt PASI 100-Response zeigt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Endpunkt DLQI ein erheblicher Zusatznutzen.

In Bezug auf diese aktuelle Nutzenbewertung zu Secukinumab in der Indikation Psoriasis für die Subpopulation A möchten wir uns heute auf vier Punkte konzentrieren. Die ersten beiden haben Sie schon angesprochen, nämlich die Beachtung der besonderen Schwere der Erkrankung sowie die Berücksichtigung der Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response. Weitere Punkte sind die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, gleichermaßen in beiden Altersgruppen, und als vierter Punkt die Anerkennung der Wahl der klinischen Relevanzschwelle für den SF-36 anhand des Handbuchs.

Kurz zu den ersten beiden Punkten: Der Psoriasis-Report der WHO, der im vergangenen Jahr veröffentlicht wurde, zeigt, dass es sich bei der Psoriasis um eine schwerwiegende Erkrankung mit weitreichenden und belastenden Auswirkungen für die Betroffenen handelt. Die Psoriasis-erkrankung führt neben einer starken körperlichen und emotionalen Belastung auch zu einer sozialen Hürde für die Patienten. Daher wurde die Psoriasis von der WHO auch als eine schwere nicht übertragbare Krankheit eingestuft. Bei der weiteren Entscheidungsfindung sollte dies entsprechend Berücksichtigung finden.

Der zweite Punkt betrifft die Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response. Wir sehen neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und 90-Response als patientenrelevante Endpunkte an. Nicht nur die vollständige Symptombefreiheit ist relevant für Patienten, sondern auch eine Verbesserung der Symptome um mindestens 75 bzw. 90 Prozent. Dies hat der G-BA in der letzten Psoriasis-Bewertung von Secukinumab auch bestätigt. Darin wird ein Zusatznutzen unter anderem basierend auf den Morbiditätsendpunkten PASI 75- und 90-Response anerkannt. Zudem steht die Patientenrelevanz der PASI 75- und 90-Response im Einklang mit den deutschen und europäischen S3-Leitlinien sowie mit internationalen HTA-Bewertungen. Daher sollten die PASI 75-/90-Response als patientenrelevante Endpunkte bei der Ableitung des Zusatznutzens anerkannt werden.

Zum dritten Punkt, der Aufteilung des Zusatznutzens für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“, nach der Subgruppe Alter: Aus unserer Sicht liegt keine Effektmodifikation vor. Es handelt sich lediglich um einen Hinweis auf eine altersbedingte Effektmodifikation. Zudem lässt sich mit gleichgerichteten Effekten in der Gesamtbeurteilung über alle Endpunkte hinweg kein systematisches Muster an Hinweisen oder Belegen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Alter erkennen. Folglich sollte der Zusatznutzen für diesen Endpunkt gleichermaßen für die gesamte Population abgeleitet werden.

Der letzte Punkt: Die Wahl der klinischen Relevanzschwelle für den SF-36 ist aus unserer Sicht über das aktuelle Verfahren hinaus von Relevanz. Für diesen generischen Lebensqualitätsfragebogen wurden im Dossier Responder-Analysen durchgeführt. Bei den verschiedenen a priori definierten klinischen Relevanzschwellen handelt es sich um die im Handbuch des SF-36 vorrangig empfohlenen Werte. Aus Sicht des IQWiG sind die Relevanzschwellen jedoch nicht ausreichend begründet und wurden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Nachdem es sich beim SF-36 um einen vom G-BA empfohlenen generischen Fragebogen handelt, würden wir uns sehr freuen, wenn wir für zukünftige Verfahren eine Handlungsempfehlung bekommen könnten. Möglicherweise besteht ja heute die Möglichkeit, dies weiter zu klären und zu besprechen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. – Wer möchte? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Vervölgyi: Ich möchte mit dem Aspekt der besonderen Schwere der Erkrankung beginnen. Sie haben vollkommen richtig gesagt, dass die Psoriasis erst einmal eine schwerwiegende Erkrankung ist und sein kann. Ich glaube nur, man muss hier etwas berücksichtigen bzw. zwei verschiedene Dinge trennen. Das eine ist: Ist die Psoriasis als Erkrankung per se schwerwiegend? Sicherlich gibt es da unterschiedliche Verläufe, das heißt, auch mildere Verläufe, mittelschwere und schwere. Secukinumab ist ja auch für mittelschwere und schwere Verläufe zugelassen. Das andere, was man abgrenzen muss, ist das, was wir auf Endpunktebene machen: Ist es ein schwerwiegendes Symptom mit Folgekomplikationen oder nicht?

Bei dem zweiten Punkt gehen wir folgendermaßen vor: Normalerweise, wenn es ein schädliches Ereignis ist, schauen wir uns an, wie schwerwiegend dieses Ereignis ist. Zum Beispiel bei Abbruch wegen UE kann man dann sagen: Wenn der Großteil der Abbrüche wegen UE aufgrund schwerwiegender Ereignisse stattfindet, dann ist auch der Endpunkt insgesamt schwerwiegend. Bei einem Endpunkt wie dem PASI, bei dem es um eine Verbesserung geht, muss man natürlich betrachten: Wo ist der Ausgangswert?

Aus den Angaben im Dossier hat man erst einmal wenige Anhaltspunkte, in welchem Bereich sich die Patienten bewegen. Folgendes ist auch klar: Es gibt eigentlich gar keine richtig einheitliche Definition der Abgrenzung schwer gegen mittelschwer. Als Annäherung hätten wir jetzt den PASI 20-Wert genommen, der auch von der EMA irgendwie so genannt ist. Sicherlich ist das auch nicht das Maß aller Dinge, aber ich glaube, das ist erst einmal ein Anhaltspunkt dafür. In der Studie war es so, dass der größere Teil unter 20 war, also eher im Bereich der mittelschweren Psoriasis angesiedelt ist. Das war der Grund, dass es zu der Entscheidung gekommen ist, was jetzt eigentlich ein schwerer Endpunkt ist. Es ging gar nicht darum, der Psoriasis ihre belastende Wirkung für die Patienten abzusprechen – das ist gar nicht der Punkt –, sondern es geht darum, für jeden Endpunkt zu betrachten, ob es ein schwerer Endpunkt ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf replizieren? Das war ja eigentlich eine Erläuterung. – Vielleicht können Sie für mich zur Erhellung noch etwas zu dem SF-36 und zu der Infragestellung der hier zugrunde gelegten Relevanzschwellen sagen, Herr Vervölgyi, weil Herr Kress vorgetragen hatte, dass man hier die Relevanzschwellen entsprechend dem Handbuch SF-36 zugrunde gelegt habe, die Sie infrage gestellt hätten. Das ist ja doch eine spannende Frage, die ich bislang so nicht gesehen hatte.

Herr Vervölgyi: Genau. Das gilt sowohl für dieses Dossier als auch für das Dossier zu Ixekizumab. Da wurde auf das Handbuch referenziert, es wurde zitiert, aber aus unserer Sicht sind die Angaben im Handbuch nicht ausreichend, weil darin die Methodik, wie es zu diesen MIDs kam, nicht exakt beschrieben wird. Da werden verschiedene Vorschläge für verschiedene Indikationen gemacht, aber das Handbuch selber stellt keine Validierungsstudie als solche dar.

Es gibt verschiedene Verfahren, die man anwenden kann, um eine MID zu bestimmen. Auf sie wird im Handbuch selber wenig eingegangen, wie das genau vonstatten gegangen ist. Da wird einmal als Anker die Mortalität gewählt. Das ist zwar ein patientenrelevanter Anker, das ist klar; jedoch steht auch die Frage, inwiefern das unmittelbar auf die Lebensqualität anwendbar ist. Um das zusammenzufassen: Die Angaben im Handbuch sind einfach nicht

ausreichend, um allein auf deren Basis zu sagen, das ist eine MID, die wir hier anwenden können oder nicht.

Davon abgesehen gibt es auch im Handbuch keine explizite Nennung, welche MID für die physikalische Komponente anwendbar ist und welche MID für die mentale Komponente. Das ist in dem Handbuch nicht explizit erläutert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt nur gerade Frau Bickel noch; anschließend würde ich Herrn Melzer das Wort geben. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage. Habe ich das richtig verstanden, es ist das Handbuch des SF-36?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Bickel: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Im Handbuch werden die verschiedenen MIDs, die in eigens dafür durchgeführten Studien validiert wurden, nebeneinander dargestellt, und es wird eine Abwägung vorgelegt, welche MID am ehesten zu empfehlen ist. Derjenigen MID, die in dieser Abwägung empfohlen wird, sind wir gefolgt; sie haben wir gewählt. Wir sind da aber nicht absolut festgelegt auf diese MID. Uns kommt es darauf an, dass wir nicht nur für dieses Verfahren, sondern auch für folgende Verfahren mit Ihnen gemeinsam eine Handlungsempfehlung erarbeiten: Welche MID ist aus Ihrer Sicht die richtige?

Ich denke, ja, das Handbuch gibt nicht alle methodischen Details zu den MIDs, sondern verweist auf die Veröffentlichung. Dafür ist der Umfang des Handbuchs an sich schon relativ beträchtlich; es ist einfach limitiert und kann nicht alle wissenschaftlichen Daten wiedergeben. Aber ich denke, da kann man auf die Veröffentlichungen zugreifen, die ja verfügbar sind, und dazu vielleicht auch eine Handlungsempfehlung für alle pharmazeutischen Unternehmer, die diesen generischen Fragebogen verwenden wollen, für künftige Verfahren ausgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? Wer möchte? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Jetzt einmal weg vom SF-36, möchte ich noch einmal auf das replizieren, was Sie eingangs gesagt haben. Wenn ich es richtig gelesen habe, war in den Studiencharakteristika eine Behandlung mit Phototherapie erlaubt, also eine Vorbehandlung mit der Phototherapie. Können Sie kurz sagen, wie viel Prozent der Patienten eine Phototherapie als Vorbehandlung bekommen haben? Wenn ich es richtig verstanden habe, hatten Sie die Psoralen-Behandlung ausgeschlossen, also die orale PUVA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Melzer, bitte.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben die Behandlung mit PUVA, also Psoralen plus UVA-Therapie, als Ausschlusskriterium in der Studie gehabt und auch generell systematische

Therapien ausgeschlossen, wobei ja jetzt auch eine Diskussion stattfindet, ob die PUVA dem zuzuordnen ist oder nicht. Aber unabhängig davon war das bei uns ausgeschlossen.

Nichtsdestotrotz wurden als Fehleinschlüsse vier Patienten mit einer PUVA in unsere Studie eingeschlossen. Das finden Sie im klinischen Studienbericht im Bereich Protokollabweichungen. Es waren neun Patienten pro Therapiearm, für die eine nicht systemische Phototherapie, eine UVA-/UVB-Therapie ohne Psoralen, stattgefunden hat und für die das bei den hohen Begleitmedikationen dokumentiert war. Das sind ungefähr 9 Prozent der Population insgesamt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage beantwortet, Frau Bickel? – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich habe eine Frage, da wir gerade bei den Protokollabweichungen waren. Es gibt im Studienbericht unter den Protokollabweichern einen Posten, der sich „study drug administration not as per protocol“ nennt. Das betraf 70 Prozent der Patienten im Fumaderm-Arm. Es gibt keinerlei weitere Information dazu. Können Sie bitte einmal erläutern, was das genau ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Melzer, bitte.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben die Dosisveränderungen, die bei Fumaderm in der Fachinformation vorgesehen sind – sowohl die Auftitration, um das Erreichen einer Response zu ermöglichen, als auch Dosisreduktionen bei unerwünschten Ereignissen –, eins zu eins in den Prüfplan umgesetzt, um genaue Vorgaben zu machen, wie zu dosieren ist, um der Fachinformation gerecht zu werden. Das haben wir mit dem G-BA auch im Vorfeld der Studie abgestimmt und auf Wunsch der Geschäftsstelle dort noch einen Punkt hinzugefügt, nämlich dass nach Erreichen der Response weiter auftitriert werden kann. Das ist explizit im Prüfplan so vorgesehen.

Es ist allerdings so, dass bei Fumaderm gerade auch von den erfahrenen Prüfern – wir haben in der Studie viele Prüfer gehabt, die lange Erfahrung mit Fumaderm haben – Dosisveränderungen im Verlauf idealerweise vorgenommen wurden, die für den Patienten optimal sind, die aber so explizit in der Fachinformation nicht wörtlich genannt sind. Ich gebe einmal ein Beispiel, was bei den meisten Patienten vorkam: Wenn eine Nebenwirkung auftrat, entschieden viele Prüfer, das Fumaderm einmal auszusetzen anstatt nur die Dosis zu reduzieren. Das ist, wenn man die Fachinformation wörtlich nimmt, so nicht vorgesehen. Es ist aber aus der Praxis heraus das, was gemacht wird, um das Ideale für den Patienten herauszuholen, um einen frühen Abbruch zu verhindern.

Wir haben natürlich alle diese Abweichungen von der Fachinformation und damit vom Prüfplan so dokumentiert. Aber wenn man diese Patienten anschaut – Sie haben angesprochen, dass es ein relativ hoher Teil der Patienten war –, so betraf es bei vielen von ihnen nur wenige Tage im Verlauf, gerade wenn der Hauptgrund Fehldosierung war. Wenn der Patient einmal ein oder zwei Tage die falsche Tablette genommen hat, dann betraf das nur einen kurzen Zeitverlauf. Die meisten dieser Abweichungen hatten tatsächlich unerwünschte Ereignisse bzw. die Mehrzahl hatte als Hauptgrund unerwünschte Ereignisse bei den Patienten. Dort war das teilweise auch länger, teilweise waren es auch sehr lange Aussetzphasen, während derer der Arzt darauf gewartet hat, ob eventuell ein Wiedersetzen der Therapie möglich sein würde.

Insgesamt sehen wir, wenn man die Patienten betrachtet, Folgendes: Wenn man diejenigen Patienten ausnimmt, die wegen unerwünschter Ereignisse Abweichungen von der genauen Vorschrift in der Fachinformation und im Prüfplan hatten, und nur diejenigen betrachtet, bei denen Dosisfehler der Patienten vorlagen oder der Arzt eine Entscheidung getroffen hat, anders zu dosieren, und deren Response und deren Adhärenz auf die Therapie mit Patienten vergleicht, die gar keine Abweichungen hatten, sieht man keine Unterschiede. Daraus folgern wir: Ja, es liegen Abweichungen vor, weil wir sehr wörtlich an der Fachinformation geblieben sind und weil Realität und Fachinformation 20 Jahre nach Zulassung etwas auseinanderdriften, weil eben Erfahrung da ist. Aber diese haben aus unserer Sicht keine Auswirkungen auf die Ergebnisse in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Vervölgyi, dann Herr Nell und Frau Bickel.

Herr Vervölgyi: Ich habe eine kurze Anmerkung dazu. Das scheint mir vor dem Hintergrund, dass wir hier versuchen, innerhalb des Zulassungsstatus zu bewerten, schon ein relativ relevanter Punkt zu sein. Sie nennen jetzt kleine Abweichungen; aber theoretisch wären auch größere Abweichungen von der Zulassung möglich gewesen, entnehme ich dem jetzt. Da wäre es schon gut gewesen, tatsächlich aufzuführen, was das genau ist. Diese Informationen wären durchaus hilfreich für die Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir sehen keine Abweichungen von der Zulassung, die die Wirksamkeit oder die Verträglichkeit von Fumaderm deutlich einschränken. Wie gesagt, geht es darum, dass Patienten an einzelnen Tagen einmal die falsche Dosis einnehmen. Ich denke, das wird auch in anderen Studien stattfinden. Die Frage ist, ob das dort genauso dokumentiert wird wie bei uns. Wir haben da außerordentlich detailliert dokumentiert, deswegen haben wir solche Ergebnisse tagesgenau vorliegen. Aus unserer Sicht ist da keine große Abweichung vorhanden.

Herr Vervölgyi: Aber genau das wäre ja Teil der Bewertung, und um diesen Teil der Bewertung vornehmen zu können, ist es notwendig, die Daten in dem nötigen Detailgrad zu präsentieren, weil unter das „not as per protocol“ ja theoretisch ziemlich viel fallen kann. Wenn es dann 70 Prozent der Patienten betrifft, dann ist es noch einmal eher von Relevanz. Von daher ist es meines Erachtens durchaus Teil der Bewertung, das tatsächlich einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eine Anmerkung. Sie replizieren darauf nicht, oder wollen Sie replizieren? – Er hat noch einmal gesagt, es wäre Teil der Bewertung und darum wichtig, das genau zu dokumentieren. Das war im Prinzip die Kiste, die wir vorher mit Blick auf die 20 Jahre alte Zulassung hatten, und die Frage, ob das, was eben vor 20 Jahren hierzu definiert worden ist, heute noch Behandlungsalltag ist, wobei das natürlich für den Vergleich elementar ist. Die Frage ist nur, wie Sie eben gesagt haben: Wie sieht es in anderen Studien aus, wo das eben nicht so exakt dokumentiert worden ist? Wir haben das hier entsprechend beraten und haben gesagt: Bitte schön, dokumentiert das. Wir haben andere Studien, in denen wir Vergleichsarme haben, in denen möglicherweise Ähnliches passiert und es nur nicht dokumentiert wird. – Herr Melzer noch einmal, und dann würde ich weitergehen.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Man muss vielleicht auch betrachten, dass es, wenn eine Veränderung der Dosis vorliegt, die so explizit in der Fachinformation nicht genannt ist, nicht unbedingt um eine Abweichung von der Fachinformation geht. Die Abweichung ist nie eine abschließende Beschreibung von allem, was der Arzt mit dem Medikament tun kann. Selbstverständlich kann ein Arzt bei unerwünschten Ereignissen ein Medikament absetzen. Das muss nicht vorher explizit in der Fachinformation stehen, damit er das darf. Nur deshalb, weil wir eins zu eins die Fachinformation in den Prüfplan übernommen haben – vielleicht haben wir das zu genau genommen, indem wir sagten, nur das, was wörtlich darin steht, schreiben wir in den Prüfplan, und alles andere ist entweder dem gemäß oder eben eine Abweichung vom Prüfplan –, kommt es zu dieser hohen Zahl. Aber das heißt nicht, dass bei diesen Patienten wirklich Abweichungen im Sinne von Anwendung in einer Art, wie sie die Fachinformation nicht vorsieht, stattgefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Nell, Frau Bickel, Frau Geier.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage zu einem anderen Themenbereich. In der Clear-Studie, die dem Beschluss von vor zwei Jahren zugrunde lag, hatten Sie die Endpunkte Schuppung, Schmerz und Juckreiz separat untersucht. Das habe ich jetzt hier nicht gefunden. Könnten Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): In der Tat haben wir in der Clear-Studie diese Endpunkte erhoben. In der PRIME-Studie haben wir uns dafür entschieden, stattdessen den generischen Fragebogen SF-36 einzusetzen, weil er für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung empfohlen wird und wir in der Abwägung die Zahl der patientenerhobenen Endpunkte für eine etwas einfachere Studiendurchführung limitiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Aber SF-36 ist doch ein Lebensqualitätsfragebogen, während wir bei Juckreiz, Schmerz und Schuppung im Bereich der Symptomatik sind, also in der Morbidität. Da habe ich jetzt einen Knoten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer, bitte.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Das kläre ich gerne auf. Selbstverständlich ist der SF-36 nicht das Gleiche wie Juckreiz oder Schuppung. Er ist aber auch ein Bogen, bei dem wir Patienten bitten, Daten zu erheben. Wir haben uns einfach, als wir die Studie geplant haben, dafür entschieden, die Zahl der patientenberichteten Endpunkte zu limitieren, um eine möglichst hohe Datenqualität auch in Bezug der patientenberichteten Endpunkte zu erreichen. Ein Stichpunkt wären zum Beispiel Rücklaufquoten. Wenn Sie dem Patienten zehn oder 15 Fragebögen vorlegen, sinkt einfach die Chance, dass er alle ausfüllt und sie vollständig ausfüllt. Hier haben wir dem SF-36 aus operativen Gründen den Vorrang gegeben, um die Zahl niedrig zu halten. Das hat keine inhaltliche Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich denke, dass der SF-36 diese Einzelsymptome nicht aufgreift, wohl aber der DLQI. Im DLQI gibt es eine Frage zu Juckreiz und zu Brennen/Schmerzen, sodass ich es auch für eine Redundanz hielte, beides zu erfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel; dann Frau Geier.

Frau Bickel: Sie haben im Fumaderm-Arm viele Therapieabbrecher gehabt, und Sie haben auch Ersetzungsstrategien gewählt. Könnten Sie sagen, welche Ersetzungsstrategien das sind und aus welchem Grund Sie die gewählt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben uns im Vorfeld der Studiendurchführung für die Auswertung des primären Endpunkts für eine Analyse entschieden, bei der Patienten, die vor Studienende ausscheiden, in Bezug auf Response dann als Responder gewertet werden, wenn sie zum Zeitpunkt des Ausscheidens Responder waren. Ich glaube, bei dem in der Diskussion bis jetzt gebräuchlichen Begriff würden Sie von LOCF sprechen.

Für den primären Endpunkt hatten wir das prädefiniert. Für die Analysen im Dossier haben wir uns dafür entschieden, weitere Analysen hinzuzufügen, um gerade dieser Problematik der hohen Drop-out-Raten mit verschiedenen Herangehensweisen gerecht zu werden, sodass eine volle Transparenz entsteht. Wir haben zusätzlich zu der primären Analyse eine Multiple Imputation sowie eine As Observed-Analyse durchgeführt und haben außerdem eine Time-to-Event Analyse vorgelegt, um die Geschwindigkeit des Ansprechens darzulegen.

Diese verschiedenen Methoden im Umgang mit den Daten und vor allem im Umgang mit fehlenden Daten haben verschiedene Vorzüge und Nachteile, die meines Erachtens auch vorhin in der Diskussion schon angesprochen wurden. Ich denke auch, dass sie sich vor allem in Bezug auf die Art, wie man sie interpretieren muss, unterscheiden. LOCF geht davon aus, dass ein Patient, der eine Response erreicht, diese Response weiterhin behalten wird, auch wenn er aus der Studie ausscheidet. Wie wir vorhin in der Diskussion bereits gehört haben, ist es aber aufgrund des chronischen Charakters der Psoriasis durchaus möglich, dass ein Patient diese Response wieder verliert, wenn eben der Wirkstoff nicht mehr wirkt und die Krankheitslast wieder zurückkehrt.

Insofern ist eine LOCF für die Therapie, die früh abgebrochen wird, tendenziell ein Vorteil gegenüber dem, was man klinisch in der komplexen Wirkung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen sehen würde. Das isoliert quasi die Wirksamkeit und mischt anders als beispielsweise bei einer Non-Responder Imputation die Verträglichkeit nicht in diesen Endpunkt mit ein. Die Multiple Imputation geht davon aus, dass die Patienten weiterhin von der Therapie profitieren könnten, ähnlich wie die Patienten, die noch in der Studie verbleiben, und sie simuliert, wenn ich das einmal so salopp formulieren darf, was passiert wäre, wenn der Patient nicht ausgeschieden wäre und weiterhin Therapie erhalten hätte. Das ist natürlich für die Therapie in dem Arm, in dem viele Abbrüche stattfinden, noch stärker von Vorteil als die LOCF-Analyse.

Die As Observed-Analyse – darüber wurde im Vorfeld auch schon diskutiert – hat noch einmal eine andere Perspektive. Sie sagt Folgendes aus: Was wäre die Response-Rate, wenn wir schon im Vorfeld wüssten, wer die Therapie nicht bis zum Ende der Studie vertragen

wird, und nur die behandelten, von denen wir schon wissen, dass sie es auch vertragen würden? Das ist für eine Therapie, bei der wegen Nebenwirkungen abgebrochen wird – da muss ich dem Vorangegangenen zustimmen – natürlich maximal vorteilhaft.

Die Time-to-Event Analyse betrachtet etwas anderes als die vorgenannten, weil sie nicht einen bestimmten Zeitpunkt zugrunde legt, sondern den gesamten Verlauf, und dabei das erste Ansprechen einfließen lässt, aber keine Ereignisse danach. Die Time-to-Event Analyse ist insofern robust gegenüber Drop-Outs als einflussnehmendes Kriterium für Response, weil sie mit dieser Zensierung auf natürliche Art und Weise in der Analyse umgeht. Ich denke, das wird auch der Grund sein, warum das IQWiG vorrangig die Time-to-Event-Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen hat.

Ich denke, alle diese Analysen stellen sehr gut die verschiedenen Annahmen dar, die man treffen kann, wenn man an die Therapie herangeht. Eine Non-Responder Imputation stellt wiederum ebenfalls eine valide Herangehensweise an die Daten dar. Wir haben das im Dossier nicht durchgeführt, weil die Non-Responder Imputation für die Therapie, die hohe Abbruchraten hat, die am wenigsten vorteilhafte Darstellung ist, weil wir davon ausgegangen sind, dass die Darstellung der anderen insgesamt überzeugend ist, um zu zeigen, dass eine Überlegenheit vorhanden ist. Aber die Non-Responder Imputation ist durchaus üblich, und so wurden wir auch bei der Veröffentlichung der PRIME-Studie darum gebeten, diese nachauszuwerten, und haben sie auch ausgewertet. Sie führt natürlich zu qualitativ gleichen Ergebnissen mit dem, wie man erwarten würde, größten Effekt von der Quantität her für Secukinumab im Vergleich zu Fumaderm.

Insgesamt sind, egal wie man es sich anschaut, über alle Analysen hinweg die Unterschiede zwischen den Therapien in Bezug auf Wirksamkeit sehr deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Melzer. – Frau Geier, bitte.

Frau Dr. Geier: Ich habe zwei Fragen. Eine Nachfrage bezieht sich auf die Patienten, die im Fumaderm-Arm nicht per protocol behandelt wurden. Das sind ja 70 Prozent. Von 40 Prozent wissen wir, dass sie einen Therapieabbruch aufgrund von UEs durchgeführt haben. Kann man sagen, dass von diesen 70 Prozent also 40 Prozent die Therapie aufgrund von UEs abgebrochen haben und dann eben ungefähr 30 Prozent aufgrund von Dosisabweichungen die Therapie abgebrochen haben? Wäre das so herzuleiten?

Die zweite Frage bezieht sich auf den NAPS1 100. Da haben Sie nur diejenigen Patienten ausgewertet, die schon zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung hatten. Das war nur die Hälfte aller Patienten. Haben Sie da auch Analysen durchgeführt, die alle Patienten eingeschlossen haben, also auch diejenigen, die im Studienverlauf eine Nagelbeteiligung erfahren bzw. gezeigt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Melzer, bitte.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Zur ersten Frage: Wir sehen keinen Effekt von Abweichungen der Dosis vom Prüfplan in Bezug auf das anhaltende Verbleiben in der Studie und keinen Effekt auf die Response. Wir sehen allerdings, dass bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen, bei denen es schwierig wird, die Therapie quasi nach Schema fortzusetzen, mehr individuell therapiert wird und dass die Ärzte aufgrund ihrer Erfahrungen dort die Dosis an-

passen, und zwar auch so anpassen, wie es für den Patienten richtig ist, selbst wenn im Prüfplan dazu nichts steht und das nicht explizit so vorgesehen ist.

Natürlich sind Patienten mit unerwünschten Ereignissen dann auch diejenigen Patienten, die früher aus der Studie ausscheiden. Den Zusammenhang, so wie Sie ihn hergestellt haben, kann ich so nicht nachvollziehen. Es ist im Gegenteil so, dass die unerwünschten Ereignisse beides bedingen: Abweichungen von der Dosis und dann auch das Ausscheiden aus der Studie. Wegen des früheren Ausscheidens aus der Studie bedingen sie dann auch eine geringere Response.

Aber wenn man sich nur all jene Patienten anschaut, die nicht wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausscheiden, so sehen wir auch bei ihnen eine Zahl von Abweichungen in der Dosis. Dort sehen wir aber im Vergleich zu den Patienten, die keine Dosisabweichungen haben, weder einen Unterschied in Bezug auf Response noch einen Unterschied in Bezug auf Therapieadhärenz und Verbleiben in der Studie. Das heißt, das unerwünschte Ereignis ist quasi das, was dazu führt, dass die Patienten früher ausscheiden, und das führt auch dazu, dass die Ärzte individuelle Entscheidungen für den Patienten treffen, die nicht wörtlich in der Fachinformation stehen, deswegen nicht wörtlich im Prüfplan stehen und deswegen von uns aus formalen Gründen als Abweichungen vom Prüfplan dokumentiert wurden, weil wir sehr genau, tagesgenau, dokumentiert haben, was dort passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der NAPSI! Er ist viergeteilt, haben wir eben gelernt.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Den NAPSI haben wir analog zu bisherigen Studien an Baseline bei allen Patienten erhoben. Bei Patienten, die an Baseline keine Nagelbeteiligung aufwiesen, haben wir auch deshalb, weil die Erhebung des NAPSI sehr aufwendig ist, wie Sie von Professor Augustin schon gehört haben, im Verlauf der Studie nicht noch einmal eine Erhebung des NAPSI an allen Stellen nachgefragt; das war im Prüfplan nicht vorgesehen. Einige wenige Ärzte, die das beobachtet haben, haben es dennoch dokumentiert. Das ist aber keine valide Grundlage. Weil im Prüfplan eben nicht vorgesehen ist, dass es dokumentiert wird, müssen wir die Möglichkeit annehmen, dass bei anderen Patienten, bei denen ein neues Symptom gemäß NAPSI im Verlauf aufgetreten ist, es nicht dokumentiert wurde. Allerdings muss ich dazu anmerken: Bis jetzt ist der NAPSI insofern als patientenrelevant anerkannt, als dass ein NAPSI 100 anerkannt ist, eine vollständige Besserung des NAPSI.

Selbst wenn wir jetzt erhoben hätten, bei welchen Patienten Nagelbeteiligung neu auftritt, wäre es schwierig zu definieren, inwiefern sie NAPSI 100 erreicht haben oder nicht. Aber ich glaube, egal wie man es macht, man kann nicht sagen, dass sie NAPSI 100-Responder gewesen wären. Insofern hätte uns, wenn NAPSI 100 die einzig akzeptierte Operationalisierung ist, das Erheben neu aufgetretenen NAPSI nicht geholfen, um den Zusatznutzen anders zu bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War das die Frage, Frau Geier?

Frau Dr. Geier: Ja, ja, doch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Vervölgyi: Dazu eine kurze Anmerkung: Man kann es dann nicht mehr NAPSI-Responder nennen, weil natürlich manche zu Beginn gar keinen Nagelbefall hatten. Aber

was natürlich möglich wäre, wäre die Betrachtung, wie viele Patienten zum Beispiel zum Studienende keinen Befall mehr am Nagel haben. Das wäre durchaus bezogen auf alle Patienten der Studie möglich gewesen, dann vielleicht unter einem anderen Namen; aber es wäre dann tatsächlich beispielsweise „Freiheit von Nagelbefall zum Studienende“. Das wäre sicherlich möglich gewesen, wenn man denn alle Patienten hinsichtlich ihres Nagelbefalls beobachtet hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Das wäre absolut möglich gewesen. Wenn allerdings ein Großteil der Patienten bereits Freiheit von Nagelbefall an Baseline hat, dann ist die Frage, ob dieser Endpunkt ausschließlich die Wirksamkeit betrifft oder ob er zum Teil einfach natürliche Imbalancen in der Randomisierung betreffen kann. Wenn zum Beispiel in einer Gruppe 40 Prozent der Patienten an Baseline Nagelbeteiligung haben, in der anderen Gruppe aber 50 Prozent der Patienten an Baseline Nagelbeteiligung haben, könnte sich das ja auch auf die Zahl der Patienten, die am Ende der Studie Nagelbeteiligung haben, mit auswirken.

Aber: Ja, ich gebe Ihnen recht, eine andere Operationalisierung wäre möglich gewesen. Soweit wir wissen, wäre diese andere Operationalisierung momentan zumindest noch nicht als patientenrelevant anerkannt. Sollte sich das ändern und der G-BA oder das IQWiG würde entscheiden, dass eine solche Operationalisierung als patientenrelevant anerkannt ist, dann könnte man in künftigen Studien auch bei allen Patienten vom Start bis zum Ende der Studie den NAPS I erheben, um diesen Endpunkt angemessen darlegen zu können.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Die Überlegung, dass im Verlaufe der Studie ein Neuauftreten von Nagelbeteiligung vorkommt, ist theoretisch richtig, aber aus klinischer Sicht eher unwahrscheinlich, weil es bei der Nagelbeteiligung keinen undulierenden Verlauf gibt, um das Unwort noch einmal zu sagen, sondern dies ein relativ stabiler Verlauf über die Zeit ist und eine Änderung nur selten zu erwarten ist. Das heißt, der Anteil derjenigen, die bei Einschluss keine Nagelbeteiligung haben, wird über die Zeit ziemlich stabil bleiben. Es kommt noch hinzu, dass in beiden Armen eine aktive Therapie gemacht wird, die es wiederum noch einmal unwahrscheinlicher macht, dass unter der Therapie ein erneutes Nagelaufkommen entsteht, sodass ich diese Ergebnisse, so wie sie sich darstellen, für glaubhaft und auch für nützlich für die Praxis halte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Sticherling, sehen Sie das genauso? – Herr Stavermann?

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Ja, ja, im Prinzip genauso. Die Nagelveränderungen sind eher ein stabiles Phänomen. Natürlich wäre es theoretisch interessant gewesen zu gucken, ob ursprünglich von Nagelbefall freie Patienten im Laufe der Studie Veränderungen bekommen. Aber der primäre Ansatz der Studie, die NAPS I-Veränderungen zu erfassen, wäre dadurch nicht sinnvoll erfassbar gewesen. Es ist ein eher konstantes Phänomen und in dem zeitlichen Verlauf der Studie letztlich auch nicht gut kontrollierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage; Sie haben es im Prinzip schon gesagt. Aber ich habe es jetzt so verstanden: Nagelbeteiligungen sind ein Merkmal von Psoriasis-Patienten, entweder sie haben eine oder sie haben keine, aber es verläuft nicht schubförmig wie die übrige Hautbeteiligung. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Es ist eher ein konstanter Faktor. Längst nicht alle Patienten haben Nagelveränderungen, wie auch diese Studie gezeigt hat. Je nachdem, wie scharf man Nagelveränderungen definiert, liegen in verschiedenen Studien die Daten sehr unterschiedlich. Aber es betrifft nicht alle Patienten, und das ist eher ein konstanter Faktor, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Augustin, noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Um das noch ein letztes Mal zu unterstreichen: Wir haben Daten im Langzeitverlauf aus dem Register PsoBest von über 6.000 Patienten. Es ist eine Rarität, dass jemand, der beobachtet wurde ohne Nagelbeteiligung, diese innerhalb eines Jahres entwickelt. Das sind unter 1 Prozent, um einmal eine Zahl zu sagen. Das ist für die Diskussion, wie wir sie hier führen, sicherlich nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wenn ich dazu noch einmal ergänzen darf: Wir haben natürlich in der Studie negative Veränderungen von Symptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, sofern sie ungestützt berichtet wurden, erfasst. Wenn also große Zahlen neu entwickelter Nagelpsoriasis in einer Anzahl da gewesen wären, die relevant ist, dann hätten wir das auch in den unerwünschten Ereignissen so wiederfinden müssen, was wir nicht getan haben.

Das ist jetzt keine abschließende Betrachtung. Das schließt nicht aus, dass das, was Sie vorgeschlagen haben, Herr Vervölgyi, Sinn machen könnte, aber das schließt zumindest aus, dass wir einen großen Effekt haben, den wir ignorieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur noch einmal: Herr Augustin, wie viele Patienten haben Sie in diesem Register gehabt, von dem Sie sprachen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): 6.700 Patienten; der Anteil an Nagelpsoriasis ist knapp 60 Prozent. Das stimmt ziemlich gut mit dieser Studie überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Unter 1 Prozent, die es eben anfangs nicht hatten und bei denen es dann im Verlauf der Erkrankung auftritt?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Genau, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das bestätigt die These, die Sie aufgestellt haben: Hätte, hätte, Fahrradkette. Das war das, wenn wir das übertragen? – Ja, okay, alles klar. – Dann weitere Fragen?

Ich muss noch einmal nach den EMA-Langzeitdaten fragen, auch wenn wir das eben schon einmal durchgekaut haben. Haben Sie in Bezug darauf über den Zulassungsprozess hinaus neuere Erkenntnisse gewonnen? Wir sind jetzt hier ein bisschen redundant; ich beziehe mich

auf das, was wir eben gehört haben. Da ist gesagt worden, bei den Infektionen waren es eher marginale Dinge, die sich im oberen Halsbereich abgespielt haben, bei den Neutropenien ist es eine überwiegend weniger gravierende kritische Masse, so etwa 1 Prozent, bei denen man sagen muss, da muss man aufpassen, und für maligne Erkrankungen gibt es wegen der relativ langen Entstehungsdauer, die solche Erkrankungen brauchen, noch keine über den Zulassungsprozess hinausgehenden Signale. Aber das müssten wir hier dann auch noch einmal haben. Vielleicht ist es bei Ihnen ja auch anders. Wer macht das? – Wieder Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): In der Tat stellt sich das ganz vergleichbar dar wie das, was Sie gehört haben. Wir sehen über den Zulassungsstatus hinaus kein verändertes Risiko-Nutzen-Profil in Bezug auf Malignitäten, schwere Infektionen oder auch Neutropenien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie lange haben Sie jetzt beobachtet? Haben Sie das irgendwie systematisch gemacht? Wann gibt es da irgendwelche Zahlen? Ich frage dies, weil wir eben von Kongressen gehört hatten; aber das muss ja bei Ihnen nicht der Fall sein. – Bitte schön.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben aus langlaufenden Studien jetzt in einem Manuskript Dreijahresdaten in Bezug auf die Sicherheit veröffentlicht, und wir haben Vierjahresdaten auch auf einem Kongress als Poster veröffentlicht. Dort zeigen sich, wenn man die Jahre miteinander vergleicht, gleichbleibende Sicherheitsprofile über die Jahre hinweg. Wenn überhaupt, dann sieht man in Bezug auf milde Infektionen eher eine Häufung in den ersten Jahren; dies nimmt dann mit der Zeit ab. Aber das wäre vielleicht überinterpretiert in den Daten. Im Großen und Ganzen muss man sagen: Es ergibt sich in unseren Beobachtungen durch die Langzeitbehandlung kein neues Sicherheitsereignis. Wenn Sie mögen, können wir Ihnen im Nachgang diese Publikation, das Poster und das Paper, zukommen lassen, damit Sie die Daten vorliegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gefragt, weil Sie von Manuskripten sprachen und das Wesen eines Manuskripts ja gemeinhin dessen nicht gegebene öffentliche Zugänglichkeit ist. – Ich sehe schon die Aufregung, Herr Wasmuth. Das Poster ist weniger relevant; aber das Manuskript wäre dann entscheidend. – Herr Wasmuth, jetzt belehren Sie mich über den Charakter eines Manuskriptes. Bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Nein, nein, gar nicht, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen sagen, was Sie möchten.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich wollte einfach nur ergänzen: Es ist tatsächlich im „British Journal of Dermatology“ veröffentlicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das können wir Ihnen gerne zukommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Prima. – Dann haben wir Herrn Kunz.

Herr Kunz: Sie erwähnten, dass die WHO die Psoriasis als schwerwiegende nicht infektiöse Erkrankung anerkannt hat. War diese Anerkennung mit irgendeinem Score verbunden?

Eine weitere Frage, die ich darüber hinaus habe, ist: Die Psoriasis wird in die Schweregrade moderat sowie mittelschwer bis schwer eingeteilt. Es gibt keine Differenzierung zwischen mittelschwer und schwer. Der PASI geht von 0 bis 75, und eben wurde erwähnt, dass die EMA bei 20 irgendwie einen Cut macht, um eine Psoriasis als schwer einzustufen. Ist das jetzt eine Verwaltungsentscheidung der EMA, oder gibt es dafür Evidenz?

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Zunächst zur WHO. Die WHO beruft sich nicht auf einen Algorithmus, um zu sagen, das ist eine schwerwiegende, relevante Erkrankung, sondern der Score fasst die Weltliteratur zum „disease burden“, zum Schweregrad vor allem aus Patientensicht, zusammen. Da werden unter anderem Studien mit generischen Lebensqualitätsinstrumenten wie EQ-5D oder SF-36 zitiert, wo sich zeigt, dass das Ausmaß der Belastung der Patienten und die Einbußen an Lebensqualität sich in einem Bereich wie bei anderen schweren chronischen Erkrankungen wie Diabetes bewegen oder dass es sogar noch darüber liegt: Krebskrankheiten, Zustand nach Herzinfarkt und vergleichbar mit Rheuma. In dieser Gesamtschau sagt die WHO: Ja, das ist eine schwerwiegende Erkrankung, wissend, dass es Unterschiede im Schweregrad gibt.

Diese Unterschiede – das betrifft den zweiten Teil der Frage – werden in der Tat weltweit nicht einheitlich gehandhabt. Es gibt einen Cut-off von PASI ≥ 10 oder DLQI ≥ 10 , die meistens eingesetzt werden, wobei ein Teil diese kombiniert und sagt, es liegt eine schwere Erkrankung vor, wenn beide > 10 sind, DLQI als Lebensqualitätseinbuße und PASI, und andere sagen, wenn der Wert bei DLQI oder PASI > 10 ist. Das ist schon einmal die erste Offenheit.

In der Tat gibt es dann zwischen „moderat“ und „schwer“ keine einheitliche Definition. Dieser Cut-off von 20 der EMA wurde damals durch eine Studie von uns zitiert, die wir ungefähr 2011 publizierten, wobei wir aus rein systematischen Gründen sagten, wir müssen irgendwo einen Cut-off setzen, um „moderat“ und „schwer“ zu unterscheiden. Wir machten das dann mit Ankervariablen und kamen auf einen PASI von 20. Aber das ist nicht in Stein gemeißelt, sondern war nur eine Orientierung. Tatsache ist, dass es ein Kontinuum des Schweregrades gibt und wir alle daran denken sollten, ihn nicht allein über das körperliche Ausmaß der Beschwerden, sondern über die Einbuße an Lebensqualität zu definieren, die im Querschnitt nicht eng miteinander korrelieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dr. Sticherling, möchten Sie noch ergänzen, oder ist das alles zum zweiten Teil?

(Prof. Dr. Sticherling [Uni-Hautklinik Erlangen] nickt.)

– Es ist okay; er nickt – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. – Doch. – Herr Kunz, bitte.

Herr Kunz: Macht es Sinn, wenn man mit weniger als sechs Tabletten bei der Therapie mit Fumaderm den PASI 75, also das geringste gewünschte Ziel, erreicht hat, die Dosis dann noch zu steigern, um auf einen PASI 90 zu kommen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich glaube, das können wir alle drei beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es alle drei; dann haben wir es dreimal. Ich würde sagen, Herr Augustin, damit er sich vorbereiten kann, Herr Professor Sticherling, und dann Herr Dr. Stavermann. Damit machen wir es entsprechend der Sitzordnung.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der Einsatz von Fumaderm ist immer ein Trade-off, also eine Abwägung zwischen den meistens erlebten Nebenwirkungen und dem, was man therapeutisch erreichen will. Diese Anzahl von sechs Tabletten ist etwas, was keineswegs immer für bare Münze genommen werden darf. Wenn bei zwei oder drei Tabletten die Nebenwirkungen zu stark sind, dann titriert man das wieder herunter und jongliert damit.

Sechs Tabletten erreichen die wenigsten. Wir haben in PsoBest bei 1.500 Patienten eine Erhaltungsdosis von ungefähr zwei Tabletten, nicht mehr. Selbst die drei werden oft gar nicht erreicht. Da muss man sich damit begnügen, was man hat, oder die Therapie wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Sticherling.

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Das bezieht sich auf die Diskussion, die wir vorher hatten. Die Empfehlungen in Fachinformationen sind tatsächlich eher als Empfehlungen zu sehen und entsprechen nicht dem klinischen Alltag. Wenn man Patienten auf 3 x 2 Tabletten treibt, wird man eine sehr hohe Ausfallrate der Patienten haben. Aber es wird immer individuell angepasst, und diese Dosisangabe ist als Empfehlung zu sehen und auf den klinischen Alltag und den einzelnen Patienten herunter zu brechen.

Es ist tatsächlich so – auch das belegen Studien –, dass das Befinden des Patienten nicht besser wird, wenn er unbedingt auf die 3 x 2 Tabletten zwanghaft hochgetrieben wird, eher auf Kosten der Nebenwirkungen und des drohenden Abbruches. Es ist tatsächlich so, dass Patienten mit ein bis drei Tabletten im statistischen Mittel aus verschiedenen Studien mit drei Tabletten Fumaderm entsprechende Effekte haben. Ihre Frage, ob man jemanden, der PASI 75 mit drei oder vier Tabletten noch nicht erreicht hat, mit 3 x 2, also der vollen Dosierung, zu diesem Wert bekommt, ist eher mit Nein zu beantworten. Der klinische Alltag ist: Man titriert den Patienten bis zur Wirksamkeit oder zur Toleranzgrenze hoch. Die Toleranzgrenze von 3 x 2 Tabletten erreichen die wenigsten Patienten; sie liegt deutlich darunter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich Herrn Dr. Stavermann das Wort gebe, bringe ich es auf einen einfachen Nenner: Was nützt ein wunderschönes Hautbild, PASI 100, wenn es auf dem Klo niemand mehr sieht? – Das ist nicht evidenzbasiert, was ich hier gesagt habe. – Herr Dr. Stavermann.

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Das ist auch bei uns die klinische Erfahrung: Zwei Tabletten ist der Durchschnitt. Das ist das, was die Patienten in der Regel nehmen. Man bekommt sie mit einer höheren Dosis meistens nicht zu einem besseren PASI. Das sind Einzelfälle, aber nicht die Regel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Vervölgyi: Es geht natürlich auf gar keinen Fall darum, die Patienten auf Teufel komm raus auf sechs Tabletten am Tag zu bekommen. Es ging in der Dossierbewertung tatsächlich darum, Folgendes zu sagen: Die Anlage der Studie, nämlich dass die Patienten titriert werden sollten, dass das Therapieziel der PASI 75 war und sie dann im individuellen Fall hochtitriert werden können, während an anderer Stelle steht, sobald sie das Therapieziel erreicht

haben, sei die Dosis so zu senken, und zwar unter der Maßgabe, das Therapieziel zu halten, hat zur Folge, dass es da, wo die Endpunkte darüber hinausgehen – nehmen wir den PASI 90 von mir aus auch und nicht nur den PASI 100, oder nehmen wir auch den DLQI 0-1, was ja auch mehr oder weniger in die gleiche Richtung geht –, zu einer Benachteiligung des Vergleichsarms kommt, einfach aus diesem Grund. Es geht nicht darum, dass alle Patienten immer bis ultimo austherapiert werden sollen – das ist gar nicht der Punkt –, sondern einfach nur, dass es für diese Endpunkte, wenn man sich die Ergebnisse anguckt, hat das wahrscheinlich auch wenig Auswirkungen, weil die Effekte so groß sind. Aber nur darum ging es an diesem Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Sticherling.

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Es wird aber kein Patient gestoppt werden, wenn er den PASI 75 erreicht hätte, weil natürlich unser Ziel die völlige Erscheinungsfreiheit ist. Wenn ein Patient die Dosis bei PASI 75 beispielsweise toleriert, dann würde man ihn potenziell weiter steigern in der Hoffnung, ihn noch auf PASI 100 zu kriegen. Ihn aber in der Hoffnung, dass er noch PASI 100 erreicht, auf die 3 x 2 Tabletten zu prügeln, obwohl er, wie Sie es etwas flapsig formuliert haben, massive Nebenwirkungen hat, ist nicht korrekt. Wir würden im klinischen Alltag – wir haben einen Algorithmus, nach dem wir mit PASI 50 arbeiten – bei Woche 12 oder Woche 16 entscheiden, wenn dieser PASI nicht erreicht ist und der DLQI sich nicht entsprechend verändert hat, ob die Therapie angepasst wird. Aber wir hätten auch in dieser Studie bei jemandem, der PASI 75 erreicht hat, deswegen nicht aufgehört oder wären heruntergegangen, sondern hätten ihn natürlich weiter titriert. Das war die Freiheit, die wir hatten, was Sie als Protokollverletzung wahrnehmen, die aber tatsächlich dem klinischen Alltag entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Da folge ich Ihnen voll und ganz, dass es im Therapiealltag wahrscheinlich auch so ist. Allerdings besagt die Anlage der Studie, so wie es im Protokoll beschrieben ist, etwas anderes. Das ist einfach nur der Punkt, den ich unterbringen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer, bitte.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Zur Anlage der Studie: Genau in diesem Punkt war es uns wichtig, dies genau mit dem G-BA abzustimmen, damit wir für die Patienten einen fairen Vergleich zwischen Secukinumab und Fumaderm haben, bei dem die maximale Wirksamkeit von Fumaderm zum Tragen kommt, sofern diese Wirksamkeit mit der entsprechenden Dosis auch noch verträglich ist. Deswegen hatten wir eigentlich auch in der Beratung ein Einvernehmen gefunden, dass es zum einen möglich ist, nach Ansprechen herunter zu titrieren – das haben wir uns nicht ausgedacht; vielmehr ist in der Fachinformation von Fumaderm vorgesehen, nach Ansprechen die Dosis auf diejenige anzupassen, die für das Ansprechen ausreicht –, und zum anderen über das hinaus, was dort vorgesehen ist, auch zu erlauben, dass weiter gesteigert wird, weil das nicht nur, wie Sie gehört haben, der klinischen Praxis entspricht, sondern weil es auch dazu führt, dass wir die bestmögliche Wirksamkeit von Fumaderm sehen. Es gibt viele Patienten, die gesteigert haben. Wir sehen aber bei den Patienten, die gesteigert haben, nachdem sie PASI 75 erreicht hatten, gar nicht eine so deutliche Verbesserung der Wirksamkeit darüber hinaus. Es gibt Patienten, die PASI 90 und PA-

SI 100 erreichen; aber die Chance, PASI 90 und PASI 100 zu erreichen, war gar nicht davon abhängig, ob ich nach PASI 75 noch weiter die Dosis steigern oder nicht. Zumindest in unseren Analysen konnten wir das nicht sehen.

Es ist also durchaus so, dass wir in den Prüfplan auch in Bezug auf die höheren Wirksamkeitsendpunkte dem Arzt das Bestmögliche an Flexibilität gegeben haben, um mit Fumaderm die bestmögliche Wirksamkeit für den Patienten zu erreichen und gleichzeitig die Verträglichkeit aufrechtzuerhalten. Ich denke, es ist in der Studie deutlich geworden, wie Sie ja auch schon sagten: Die Effektunterschiede, die Größe in den Effekten, ist sehr deutlich. Selbst wenn der eine oder andere Patient mit einer Tablette mehr auch noch PASI 90 erhalten hätte, hätte das diesen Unterschied nicht wieder umgekehrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Sticherling.

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Um das noch zu ergänzen: In der Studie sind Konzessionen pro Fumaderm gemacht worden. Wenn beispielsweise die üblichen Studiendauern für Psoriasis-Studien, die bei zwölf oder 16 Wochen liegen, angewandt worden wären, hätte Fumaderm deutlich schlechter abgeschlossen als jetzt. Die 24 Wochen waren schon eine deutliche Verlängerung in dem Sinne, Fumaderm seine Möglichkeit zu geben. Wenn wir sehr rigoros das Aufdosierungsschema genommen hätten, wie ich es als Empfehlung formuliere und wie es in der Fachinformation steht, dann wären noch sehr viel mehr Patienten zum Nachteil des Präparates herausgefallen, als es jetzt der Fall ist.

Es ist natürlich schwierig, ein Präparat, das ein relativ klares und verfolgbares Injektionsintervall hat, versus einem oralen, das man letztlich zumindest im klinischen Alltag titrieren kann, rigoros im Rahmen einer Studie zu vergleichen. Meines Erachtens ist dies auch das Problem, eine klare Studie mit einem klaren Protokoll, das nicht verletzt werden sollte, versus dem tatsächlichen Alltag zu sehen. Noch einmal: Fumaderm hätte, wenn wir es rigoros gemacht und auch so protokolliert und verfolgt hätten, sehr viel schlechter abgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. – Herr Kress, wenn Sie möchten, dann geben Sie bitte eine kurze Zusammenfassung dessen, was für Sie wichtig ist.

Herr Dr. Kress (Novartis): Vielen Dank. – Zusammenfassend möchte ich noch einmal die konsistenten und sehr großen Effekte von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern unterstreichen, die den Zusatznutzen von Secukinumab auch für die Population A belegen. Nach dem IQWiG-Methodenpapier wird dieses Ausmaß an Effekten als dramatisch bezeichnet.

Wir haben das Thema „Relevanzschwelle für die Responder-Analyse des SF-36“ kurz angesprochen. Hier würden wir uns wünschen, für kommende Verfahren eine Klärung zu bekommen, wie damit umzugehen ist.

Außerdem haben wir dargelegt, dass aus Sicht der WHO die Psoriasis eine schwerwiegende Erkrankung ist. Wir möchten Sie bitten, den PASI 75- und 90-Response als patientenrelevante Endpunkte in diesem Verfahren und auch in zukünftigen Verfahren zu berücksichtigen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Diskussion, die jetzt naturgemäß bei Ihnen ein bisschen kürzer ausgefallen ist, weil wir vorher schon fast zwei Stunden

über ähnliche Fragestellungen diskutiert hatten, die teilweise hierauf eins zu eins übertragen werden konnten.

Ich kann zusagen – für mich ist das jetzt völlig neu –, dass wir uns wirklich über die Problematik SF-36-Relevanzschwellen Gedanken machen müssen. Für mich war, wenn wir beraten und den SF-36 genannt haben, eigentlich immer klar, dass in dem entsprechenden Handbuch mit hinreichender Klarheit definiert ist, was relevant ist und was nicht relevant ist. Dass dies jetzt, wie Sie ja auch einräumen, möglicherweise völlig zu Recht methodisch an der einen oder anderen Stelle hinterfragt wird, müssen wir einfach auf die Agenda nehmen, um dann auch die entsprechende Klarheit zu bekommen.

Danke, dass Sie da waren. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Entscheidung einbeziehen. – Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 12.50 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: Plaque Psoriasis

Stand: November 2016

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

Plaque Psoriasis

[Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.]

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 Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Phototherapie: NB-UV-B, Balneo-Photo, PUVA

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014.
15. Balneophototherapie*

*Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015*

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 L04AC10 Cosentyx®	Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen
Systemische Therapie	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. (Stand 04/2016)
Infliximab L04AB02 Remicade®	Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. (Stand 09/2015)
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Stelara ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. (Stand 03/2014)
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. (Stand 01/2016)
Secukinumab L04AC10 Cosentyx® (GB)	Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 04/2016)
Ciclosporin L04AD01	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (Stand 01/2014)

Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung	
Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat D05BX51 FUMADERM® initial FUMADERM®	FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie. FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich. (Stand 01/2016)
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. (Stand 01/2014)
Acitretin D05BB02 Neotigason®	Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie: - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen
Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten	[...] Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] - Erythemat-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe® (Stand: 10. Oktober 2016)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Inhalt

Systematische Recherche:	5
Indikation:	6
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	8
Cochrane Reviews	12
Systematische Reviews	14
Leitlinien	39
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	64
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	67
Literatur:	68
Anhang	71

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Plaque Psoriasis“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.07.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), PubMed (inkl. MEDLINE), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, SIGN, TRIP und WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt. Die Recherche ergab 858 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 29 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

Abkürzungen

AAD	American Academy of Dermatology
ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAD	British Association of Dermatologists
BADBIR	British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register
BB	broadband (Breitband)
b.i.d.	Twice daily
b.i.w.	Twice weekly
BSA	Body surface area
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA	Canadian Dermatology Association
CI	Konfidenzintervall
Col	Conflict of interest
CrI	Credible interval
CSA	Ciclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EOW	Every other week
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HRQoL	Health-related quality of life
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
MTC	mixed treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
q.d.	Once daily
q.w.	Once weekly
SAE	Severe adverse event
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOE	Strength of evidence
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
URTI	upper respiratory tract infection

UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [9,13, #30].</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“</p> <p>G-BA, 2010 [12].</p> <p>Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad.</p> <p><i>Siehe auch</i> IQWiG, 2006 [14].</p> <p><i>Abschlussbericht:</i> <i>Balneophototherapie</i> <i>(IQWiG-Berichte. Jahr: 2006 Nr. 14)</i></p>	<p>Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und • synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades. <p>Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bade-PUVA</u>: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht. • <u>asynchrone Photosoletherapie</u>: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet. <p>Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.</p> <p>Fazit: Psoriasis vulgaris</p> <p><u>Bade-PUVA</u></p> <p>Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der</p>
---	--

Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“

➔ Die Themengruppe Balneophototherapie des G-BA schloss sich dem Fazit des IQWiG zur Bade-PUVA-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

Asynchrone Photo-Sole-Therapie:

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole plus UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch Leitungswasser plus UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photosole-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur synchronen Balneophototherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

In dem Abschlussbericht des G-BA (2010) [9] erfolgte eine Anpassung des Beschlusses:

„Für die Indikationen der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris kann die Balneophototherapie auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig als asynchrone Photosoletherapie sowohl in Form eines Folienbades als auch eines Vollbades im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden. Die bereits in der Richtlinie beschriebenen anderen Behandlungsformen bleiben von diesem Beschluss unberührt.“

Der Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Balneophototherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V wurde aufgrund des Umfangs der vorliegenden Evidenzsynopse hier nicht explizit dargestellt.

Der Abschlussbericht befasste sich mit der ambulanten Balneophototherapie in Form der Nicht-synchronen Photosoletherapie bzw. der Bade-PUVA bei schwerer Psoriasis [2].

<p>G-BA, 2015 [10].</p> <p>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 – Apremilast</p> <p><u>Hinweis:</u> Basierend auf der Nutzenbewertung des IQWiG, 2015 [12]</p>	<p>Fazit: Psoriasis</p> <p>„Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.“</p> <p>Plaque-Psoriasis Zweckmäßige Vergleichstherapie: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:</p> <p>- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“</p> <p>➔ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [11].</p> <p>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</p> <p><u>Hinweis:</u></p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>a) <i>Patientenpopulation A:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</p> <p>- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB₁-UV-B)</p> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>➔ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <i>Patientenpopulation B:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p>

<p>Basierend auf der Nutzenbewertung des IQWiG, 2015 [15].</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab → Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung</u>: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.• <u>Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung</u>: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
--	---

Cochrane Reviews

<p>Atwan A et al., 2015 [4].</p> <p>Oral fumaric acid esters for psoriasis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effects and safety of oral fumaric acid esters for psoriasis.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: We included individuals of either sex and any age and ethnicity, with a clinical diagnosis of psoriasis made by a medical practitioner. <u>We included all subtypes of psoriasis.</u></p> <p>Intervention/Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oral fumaric acid esters versus oral placebo; - oral fumaric acid esters versus active treatment; - oral fumaric acid esters in combination with another active treatment versus placebo; or - oral fumaric acid esters in combination with another active treatment versus active treatment. <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary outcomes:</u> PASI score; proportion of participants who discontinued treatment due to adverse effects that are common but sufficiently serious that the drug has had to be stopped, such as severe diarrhoea, infections, or cutaneous malignancy. • <u>Secondary outcomes:</u> Quality of life; proportion of participants attaining PASI 50, 75, and 90; proportion of participants experiencing any adverse effects of treatment, i.e., all nuisance side-effects that are common, but do not mean that the drug is stopped; proportion of participants experiencing serious adverse effects of treatment, defined as resulting in death, hospital admission, or increased duration of hospital stay <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 7 May 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (2 full reports, 2 abstracts, 1 brief communication, and 1 letter), with a total of 544 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool. I² for heterogeneity</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u></p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Altmeyer 1994	?	?	-	-	?	?	+
Fallah Arani 2011	+	+	-	-	+	+	-
Langner 2004	?	?	?	?	?	-	?
Mrowietz 2006	?	?	?	?	?	?	?
Nugteren-Huying 1990	?	?	?	?	?	?	?
Peeters 1992	?	?	?	+	+	?	?

→ Hinweis: Two studies included only participants with chronic plaque psoriasis (Fallah Arani 2011; Mrowietz 2006); two included chronic plaque, guttate, pustular, and erythrodermic types (Altmeyer 1994; Langner 2004)

Five studies compared FAE with placebo, and one study (Fallah Arani 2011) compared FAE with methotrexate. All studies reported data at 12 to 16 weeks, and we identified no longer-term studies.

FAE vs. MTX:

- PASI score at follow-up showed superiority of MTX (mean Difference (MD): 3.80, 95% CI 0.68 to 6.92; 51 participants; very low-quality evidence), but the difference was not significant after adjustment for baseline disease severity.
- The difference between groups for the proportion of participants who discontinued treatment due to adverse effects was uncertain because of imprecision (RR: 0.19, 95% CI 0.02 to 1.53; 1 study, 51 participants; very low-quality evidence).
- Overall, the number of participants experiencing common nuisance adverse effects was not significantly different between the 2 groups,

	<p>with 89% of the FAE group affected compared with 100% of the MTX group (RR 0.89, 95% CI 0.77 to 1.03; 54 participants; very low-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Flushing</u> was more frequent in those on FAE, with 13 out of 27 participants affected compared with 2 out of 27 given MTX. • There was no significant difference in the number of participants who attained <u>PASI 50, 75, and 90</u> in the 2 groups (very low-quality evidence) whereas this study did not measure the effect of treatments on QoL.
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Evidence suggests that FAE are [...] similar in efficacy to MTX for psoriasis; however, the evidence provided in this review was limited, and it must be noted that four out of six included studies were abstracts or brief reports, restricting study reporting. FAE are associated with nuisance adverse effects, including flushing and gastrointestinal disturbance, but short-term studies reported no serious adverse effects.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lediglich 2 Studien mit Plaque P. Patienten, nur eine Studie die gegen einen aktiven Komparator (hier MTX) verglichen hat.

Systematische Reviews

<p>Nast A et al., 2015 [20]. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review is to provide a comprehensive overview about evidence on the efficacy and/or safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in long-term therapy in adult patients based on randomized controlled trials (RCTs)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults suffering from moderate-to-severe plaque-type Psoriasis</p> <p>Intervention: following treatments in commonly used dosages: acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab</p> <p>Komparator: placebo, versus another included active treatment, or versus a combination of two included treatments</p> <p>Endpunkt: PASI 75, 90, at 24-28 weeks of treatment, Physician Global Assessment (PGA), Dermatology Life Quality Index (DLQI), safety (treatment duration of at least 24 weeks)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to 5 January 2015 (Medline, Medline in Process, and Embase using OvidSP platform, the Cochrane Library was searched via its online search platform)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 RCTs in</p>
---	---

	<p>Meta-Analyse (n=11,279) GRADE-Methodik verwendet Diese Datenbasis wurde zur Erstellung der LL (European Dermatology Forum (EDF), 2015 [7]) herangezogen. Zusätzlich wurde noch Secukinumab in dieser Quelle berücksichtigt</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2) All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response</p> <p>pooled risk ratio (RR) vs. placebo for</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87, $I^2=0\%$) • secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23, $I^2=0\%$) • ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51, $I^2=0\%$), • adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57, $I^2=8\%$), • etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45, $I^2=0\%$) • apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence. <p>PASI 90:</p> <p>comparison with placebo at weeks 24–28:</p> <ul style="list-style-type: none"> • secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89), $I^2=0\%$) • ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51), $I^2=0\%$) • infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46), $I^2=0\%$) • adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91), $I^2 = 0\%$) • etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60), $I^2=0\%$) • apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence. <p>PGA:</p> <p>PGA (Physician Global Assessment) ‘clear/almost clear’, the biologics and apremilast are superior to placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38, $I^2= 0$), • Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66, $I^2=0$), • Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36, $I^2= 0\%$), • Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04, $I^2=0$), • Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57, $I^2=0$), • Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41) <p>All results have been assigned a low quality of evidence.</p> <p>DLQI:</p> <p><i>Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),

- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

Percentage reduction in mean DLQI.

- Etanercept 50 mg twice weekly (b.i.w.) superior vs placebo in longterm treatment with an MD 57.00 (95% CI: 38.52, 75.48, high quality)

Safety:

Patients with at least one AE. No differences were found between adalimumab and placebo and between infliximab and placebo

Patients with at least one SAE. Compared with placebo, no differences in the risks of SAE were shown for adalimumab, etanercept 50 mg once weekly (q.w.) and infliximab

Withdrawal due to AE. In comparison with placebo, no statistically significant differences in withdrawal due to AE for adalimumab, and infliximab

Head to Head comparisons:

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ once daily (q.d.) versus etanercept 25 mg b.i.w.: no statistically significant differences were found between acitretin and etanercept with respect to PASI 75 and the number of patients with at least one AE

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ 1 q.d. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: No differences were found between acitretin monotherapy and acitretin in combination with etanercept with respect to PASI 75 and in the number of patients with at least one AE

Etanercept 25 mg b.i.w. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: There are no differences in PASI 75 response between etanercept combined with acitretin and etanercept monotherapy after long-term treatment period. With respect to the number of patients with at least one AE, it is uncertain whether there is any difference (RR 0.28 (95% CI: 0.01, 6.38). The quality of evidence is very low for both outcomes

Etanercept 50 mg b.i.w. for 12 weeks followed by 50 mg kg⁻¹ q.w. versus combination of etanercept 50 mg b.i.w./q.w. and MTX 7.5–15 mg q.w.: statistically significant differences with a small effect were observed in favor of the combination etanercept/MTX based on PASI 75 (RR 0.78 (95% CI: 0.69, 0.88), low quality), PASI 90 (RR 0.64 (95% CI: 0.51, 0.78), moderate quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.88), low quality). In contrast, a slightly increased risk for the occurrence

of at least one AE was seen with the combination (RR 0.80 (95% CI: 0.70, 0.91), moderate quality), no statistically significant difference was found for the number of patients with at least one SAE

Etanercept 50 mg b.i.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹: After long-term treatment, etanercept was inferior to infliximab based on PASI 75 (RR 0.48 (95% CI: 0.26, 0.89), moderate quality)

Etanercept 50 mg b.i.w./q.w. versus secukinumab 150–300 mg monthly:

- small statistically significant differences in favor of secukinumab 150 mg based on PASI 75 (RR 0.80 (95% CI: 0.72, 0.89), moderate quality), PASI 90 (RR 0.67 (95% CI: 0.57, 0.79), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.74 (95% CI: 0.64, 0.86), moderate quality)
- Secukinumab 300 mg is superior to etanercept based on PASI 75 (RR 0.72 (95% CI: 0.65, 0.79), moderate quality), PASI 90 (RR 0.54 (95% CI: 0.46, 0.63), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.61 (95% CI: 0.53, 0.69), high quality) (Langley et al., 2014).

MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹:

- MTX is inferior to infliximab in long-term treatment based on PASI 75 (RR 0.40 (95% CI: 0.33, 0.49)), PASI 90 (RR 0.29 (95% CI: 0.21, 0.41)), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.38 (95% CI: 0.31, 0.48), moderate quality for all outcomes)
- With respect to quality of life, MTX and infliximab showed a percentage reduction in DLQI of 62% and 84%, respectively.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

From the available evidence, infliximab, secukinumab, and ustekinumab are the most efficacious long-term treatments. Data on conventionals are insufficient.

Based on low quality of evidence, all biologics and apremilast have been shown to be clinically effective in long-term therapy compared with placebo. Patient relevant outcomes support this finding with high to low quality of evidence. With respect to the addressed safety outcomes, none of the results showed a statistically significant difference for adalimumab, etanercept, or infliximab compared with placebo. However, a trend of a less favorable safety profile of infliximab over placebo can be assumed from these data.

For secukinumab, ustekinumab, and apremilast, no data for the selected safety outcomes were available.

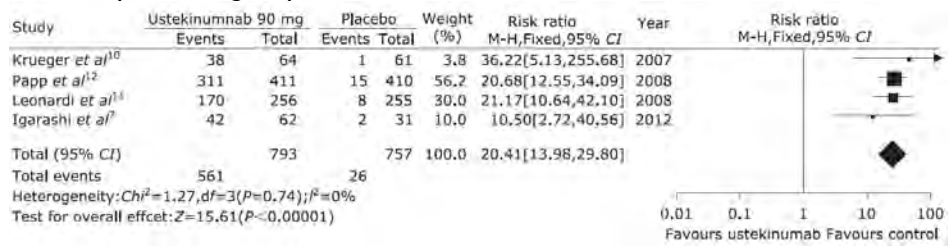
Head-to-head trials allow a much better direct comparison of efficacy and safety. However, the number of direct longterm comparisons is limited. With respect to efficacy, based on PASI 75, superiority of secukinumab over etanercept, of infliximab over MTX (dosages of 15–20 mg), and of infliximab over etanercept was shown in head-to-head trials of at least 24

	<p>weeks (moderate quality of evidence).</p> <p>In head-to-head comparisons, the combination of etanercept plus methotrexate has been found to be superior to etanercept monotherapy with a low to moderate quality of evidence. This effect was accompanied by a slight increase in AEs. Acitretin as a combination partner to etanercept low dose was shown to have some dose sparing potential compared with monotherapy with high-dose etanercept.</p> <p>5. Anmerkung FB Med:</p> <p>Großteil der Studien stoppten Placeboarm nach Induktionsphase (16 Wochen). 3 Studien lieferten Daten zu Patienten unter Placebo bis zu Woche 24, die dann als Vergleich für alle aktiven Substanzen herangezogen wurden (Imputation der Placebodatens in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien). Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.</p>
<p>Busard C et al., 2014 [6]. Combined Use of Systemic Agents for Psoriasis A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To summarize and critically appraise the evidence on efficacy and safety of combination therapy with systemic agents in plaque-type psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with psoriasis Intervention: combination therapy with systemic agents Komparator: systemic monotherapy or another systemic combination therapy Endpunkte: PASI 75, PASI 90, PGA, AEs, SAEs, DLQI Suchzeitraum: bis 03/2013 in MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library und Trial Register Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=1071)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The risk of bias in the individual studies was assessed in duplicate using the Cochrane Risk of Bias tool. • The quality of evidence for each outcome (body of evidence) was assessed according to the GRADE approach. • Assessment of the risk of bias of the individual studies resulted in low risk for 3 trials, intermediate risk for 5 trials high risk for 9 trials. <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Etanercept plus methotrexate was the only combination therapy investigated with an adequate sample size (n = 478). In the short term, this combination had superior efficacy with a moderate quality of evidence compared with etanercept monotherapy (Psoriasis Area and Severity Index, 75; relative risk, 1.28; 95%CI, 1.14-1.45). Although this finding coincided with an increase in adverse events (relative risk, 1.25; 95%CI, 1.10-1.42), the overall safety profile remained acceptable.</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This systematic review provides a comprehensive overview on the validity of different systemic combination therapies. For most combinations, insufficient evidence is available. Initial results indicate that combined therapy with etanercept plus methotrexate may be beneficial in patients that are therapy resistant under intensive follow-up. Dose reductions should be taken into account to minimize adverse effects.</p>																																																																																																							
<p>Liu Y et al., 2014 [18]. Therapeutic Effect and Safety of Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with plaque psoriasis Intervention: ustekinumab Komparator: placebo Primärer Endpunkt: PASI 75 response rate at the week 12; sekundärer Endpunkt: adverse events Suchzeitraum: bis 11/2013 in Cochrane Central Register of controlled trials, MEDLINE, PubMed Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (ustekinumab: n= 1012 patients; placebo: n=985 patients) Qualitätsbewertung der Studien: The methodological quality of the trails was assessed by the Jadad scale and high quality studies (Jadad score 5) were included in this study. Publication Bias: From the funnel plot, we found that there was no publication bias in the 6 randomized control trials</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001) The RR was 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60] <p><i>Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 45 mg group with the placebo group at 12th week</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="2">Ustekinumab 45 mg</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight (%)</th> <th rowspan="2">Risk ratio M-H,Random,95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> <th rowspan="2">Risk ratio M-H,Random,95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krueger et al¹⁰</td> <td>33</td> <td>64</td> <td>1</td> <td>61</td> <td>5.4</td> <td>31.45[4.44,222.91]</td> <td>2007</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leonardi et al¹¹</td> <td>171</td> <td>255</td> <td>8</td> <td>255</td> <td>20.6</td> <td>31.38[10.75,42.50]</td> <td>2008</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Papp et al¹²</td> <td>273</td> <td>409</td> <td>15</td> <td>410</td> <td>25.2</td> <td>18.24[11.05,30.12]</td> <td>2008</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tsai et al¹³</td> <td>41</td> <td>61</td> <td>3</td> <td>60</td> <td>12.5</td> <td>13.44[4.40,41.07]</td> <td>2011</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Igarashi et al⁷</td> <td>38</td> <td>64</td> <td>2</td> <td>31</td> <td>9.6</td> <td>9.20[2.37,35.70]</td> <td>2012</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zhu et al¹⁴</td> <td>132</td> <td>160</td> <td>18</td> <td>162</td> <td>26.8</td> <td>7.42[4.78,11.54]</td> <td>2013</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>1013</td> <td></td> <td>979</td> <td>100.0</td> <td>13.76[8.37,22.60]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>688</td> <td></td> <td>47</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau²=0.19; Chi²=11.62, df=5 (P=0.04); I²=57%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z=10.35 (P<0,00001)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Ustekinumab 90 mg vs. placebo (4 studies):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ustekinumab 90 mg group could get obviously better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001) 	Study	Ustekinumab 45 mg		Placebo		Weight (%)	Risk ratio M-H,Random,95% CI	Year	Risk ratio M-H,Random,95% CI	Events	Total	Events	Total	Krueger et al ¹⁰	33	64	1	61	5.4	31.45[4.44,222.91]	2007		Leonardi et al ¹¹	171	255	8	255	20.6	31.38[10.75,42.50]	2008		Papp et al ¹²	273	409	15	410	25.2	18.24[11.05,30.12]	2008		Tsai et al ¹³	41	61	3	60	12.5	13.44[4.40,41.07]	2011		Igarashi et al ⁷	38	64	2	31	9.6	9.20[2.37,35.70]	2012		Zhu et al ¹⁴	132	160	18	162	26.8	7.42[4.78,11.54]	2013		Total (95% CI)		1013		979	100.0	13.76[8.37,22.60]			Total events	688		47						Heterogeneity: Tau ² =0.19; Chi ² =11.62, df=5 (P=0.04); I ² =57%									Test for overall effect: Z=10.35 (P<0,00001)								
Study	Ustekinumab 45 mg		Placebo		Weight (%)	Risk ratio M-H,Random,95% CI					Year	Risk ratio M-H,Random,95% CI																																																																																												
	Events	Total	Events	Total																																																																																																				
Krueger et al ¹⁰	33	64	1	61	5.4	31.45[4.44,222.91]	2007																																																																																																	
Leonardi et al ¹¹	171	255	8	255	20.6	31.38[10.75,42.50]	2008																																																																																																	
Papp et al ¹²	273	409	15	410	25.2	18.24[11.05,30.12]	2008																																																																																																	
Tsai et al ¹³	41	61	3	60	12.5	13.44[4.40,41.07]	2011																																																																																																	
Igarashi et al ⁷	38	64	2	31	9.6	9.20[2.37,35.70]	2012																																																																																																	
Zhu et al ¹⁴	132	160	18	162	26.8	7.42[4.78,11.54]	2013																																																																																																	
Total (95% CI)		1013		979	100.0	13.76[8.37,22.60]																																																																																																		
Total events	688		47																																																																																																					
Heterogeneity: Tau ² =0.19; Chi ² =11.62, df=5 (P=0.04); I ² =57%																																																																																																								
Test for overall effect: Z=10.35 (P<0,00001)																																																																																																								

- The RR was 20.41 and 95% CI [13.98, 29.80]

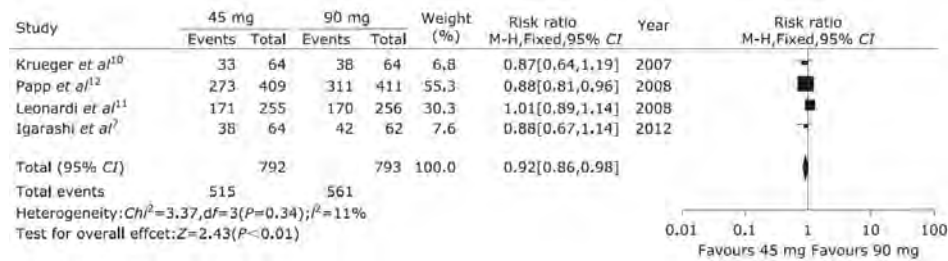
Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 90 mg group with the placebo group at 12th week



Ustekinumab 45 mg vs. ustekinumab 90 mg (4 studies):

- ustekinumab 90 mg group could get better therapeutic effect compared with ustekinumab 45 mg group ($P=0.01$)
- The RR was 0.92 and 95% CI [0.86, 0.98]

Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 45 mg group with 90 mg group at 12th week



Adverse events:

- The serious adverse effects included serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors.
- There were no statistically significant differences of these adverse effects among three groups (all $P>0.05$)
- except that infection rate in ustekinumab 45 mg group was higher than the placebo group ($P=0.02$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Ustekinumab is an effective and safe therapeutic method for plaque psoriasis. However, further longer time analysis of safety is needed.

Meng Y et al., 2014 [19].

Systematic review and meta-analysis of ustekinumab

1. Fragestellung

To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.

2. Methodik

Population: patients with moderate to severe psoriasis

Intervention: ustekinumab

Komparator: placebo

<p>for moderate to severe psoriasis</p>	<p>Endpunkte: PASI 50, PASI 75, PASI 90, DLQI, adverse events Suchzeitraum: 1990-08/2013 in Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Chinese Bio-Medical Literature Database, China National Knowledge Infrastructure, WANFANF, Chinese Social Sciences Citation Index Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (n=11381)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • risk of bias tool recommended by the Cochrane Collaboration • GRADE
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>PASI 50 (3 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 50 was higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for the placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17, P <<0.001; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39, P << 0.001, respectively) • no significant difference in PASI 50 between the two doses of ustekinumab (RR = 0.96, 95% CI 0.90–1.03, P = 0.28). <p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe Liu Y et al., (2014) [16] <p>PASI 90 (3 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of patients achieving PASI 90 was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 21.51, 95% CI 10.22–45.28, P << 0.001; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04, P << 0.001, respectively) • no significant difference in the number of patients achieving PASI 90 between the two doses of ustekinumab <p>PGA (4 Studien): The PGA score was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 64.90, 95% CI 18.69–225.33, P < 0.001; RR = 85.78, 95% CI 21.35–344.63, P << 0.001) respectively. There was no significant difference in PGA between the two doses of ustekinumab (RR = 0.84, 95% CI 0.69–0.02, P = 0.07)</p> <p>DLQI (4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of patients achieving DLQI of 0 or 1 was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10, P << 0.001; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40, P << 0.001, respectively) • no significant difference in the number of patients achieving DLQI of 0 or 1 between the two doses of ustekinumab <p>Adverse Events</p> <p>Short-term therapy (6 Studien):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence of AEs at the end of 12 weeks of treatment AEs were higher for ustekinumab 45 mg than for placebo, and included headache and back pain. • There was no significant difference in the incidence of upper respiratory tract infection (URTI), nasopharyngitis or arthralgia between the two groups <p>Long-term therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of AEs at 3 years (1 Studie) There was no significant difference between the two doses of ustekinumab for the incidence of AEs, including headache, URTI, nasopharyngitis, back pain and arthralgia. • Incidence of AEs at 5 years (1 Studie) There was no significant difference between ustekinumab at either dose and the placebo group in the incidence of AEs, including headache, URTI, nasopharyngitis, back pain and arthralgia. There was also no significant difference between the two doses of ustekinumab for the incidence of AEs. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.</p> <p>5. Anmerkung FBMed:</p> <p>Studienpool von Meng Y et al., 2014 zur Bestimmung PASI 75 ist bei Liu Y et al., 2014 vollständig enthalten. Ergebnisse für PASI 75 siehe Liu Y et al., 2014</p>
<p>Schmitt J et al., 2014 [27].</p> <p>Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to update and extend our previous review on the comparative efficacy and tolerability of conventional and biological systemic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis by means of direct and indirect meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe plaque psoriasis Intervention: systemic biological treatments (infliximab, adalimumab,...and/or ustekinumab) and conventional systemic treatments (such as MTX, CSA, retinoids, fumaric acid esters) Komparator: k.A. Endpunkte: primär: $\geq 75\%$ Reduktion in PASI; sekundär: PASI 50, PASI 90</p> <p>Suchzeitraum:</p>

<p>trials</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Relevant articles published until 4 November 2009 (except on alefacept) were retrieved from the German S3-psoriasis guidelines. ○ Von Januar 2009 bis 18. Oktober 2012 systematische Suche in Medline, Medline in Process, Embase und Cochrane Library ○ Aktualität: We conducted a systematic review on the efficacy and safety of systemic treatments approved for moderate-to-severe or severe psoriasis (as of 1 June 2013). <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 48 (n= 16 696 patients (11 178 randomized to biologics, 1 888 to conventional treatments)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias tool of the Cochrane Collaboration</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Fumaric acid esters (2 studies)</p> <p><u>Efficacy:</u> Two small trials investigated fumaric acid esters for psoriasis, indicating superiority vs. placebo and similar efficacy to MTX. The PASI 75 response rate was 19% after 12 weeks of treatment with fumaric acid esters.</p> <p><u>Safety:</u> Rates of adverse events and withdrawals did not differ between fumaric acid esters and MTX.</p> <p>Etanercept (14 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Both high-dose etanercept (50 mg twice weekly) and low-dose etanercept (50 mg once weekly/25 mg twice weekly) were consistently superior to placebo in eight trials. • PASI 75 response rates ranged from 40% to 59% in trials investigating high-dose etanercept and from 30% to 45% for low-dose etanercept • In head-to-head trials etanercept 50 mg twice weekly was less efficacious than ustekinumab 90 mg (RD 17%, 95% CI 10–24%) and ustekinumab 45 mg (RD 11%, 95% CI 3–19%), and more efficacious than acitretin. <p><u>Safety:</u> The rates of withdrawals and adverse events did not differ significantly between etanercept and ustekinumab</p> <p>Infliximab (6 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab was superior to placebo, with PASI 75 response rates between 68% and 88% • One trial indicated the superiority of infliximab vs. MTX 15 mg (RD 36%, 95% CI 29–43%) <p><u>Safety:</u></p>

	<p>the rate of adverse events did not differ significantly between infliximab and placebo or between infliximab and MTX in the trials identified</p> <p>Adalimumab (4 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u> adalimumab for psoriasis, indicating superiority vs. placebo and vs. MTX (initial dose 7.5 mg per week), with PASI 75 response rates between 53% and 80%</p> <p><u>Safety:</u> the rate of adverse events did not differ significantly between adalimumab and placebo or between adalimumab and MTX in the trials identified</p> <p>Ustekinumab (5 studies):</p> <p><u>Efficacy:</u> Ustekinumab was superior to placebo with PASI 75 response rates in patients receiving ustekinumab 90 mg of between 66% and 76%, and for 45 mg between 59% and 67%.</p> <p><u>Safety:</u> the risk of adverse events did not differ significantly between ustekinumab and placebo or between ustekinumab and etanercept.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The evidence base indicating efficacy of the biologics infliximab, adalimumab, ustekinumab and etanercept is much stronger than the evidence for efficacy of conventional treatment options for moderate-to-severe psoriasis.</p>
<p>Almutawa F et al., 2013 [1].</p> <p>Systematic Review of UV-Based Therapy for Psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the study was to evaluate the efficacy, short-term safety, and tolerability of UV-based therapy in the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>We performed a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs).</p> <p>Population: Adults with moderate to severe plaque-type psoriasis Intervention/Komparator: NB-UVB, BB-UVB, and PUVA Endpunkt: PASI 75, clearance, short-term safety, tolerability from the percentage of adverse effects and withdrawal due to adverse effects Suchzeitraum: 1980 to 2011 in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs (N=2.416 patients)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p><u>Efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI-75: In monotherapy trials, PUVA was the most effective modality (mean: 73 %, 95 % CI 56–88). Trials with BB-UVB also showed a high PASI-75 (73 %) but with a wide CI (18–98) due to heterogeneity of the total available three studies. This was followed

	<p>by NB-UVB (mean: 62 %, 95 % CI 45–79) then bath PUVA (mean: 47 %, 95 % CI 30–65).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clearance: In the monotherapy trials, PUVA (mean: 79 %, 95 % CI 69–88) was superior to NB-UVB (mean: 68 %, 95 % CI 57–78), BB-UVB (mean: 59 %, 95 % CI 44–72), and bath PUVA (mean: 58 %, 95 % CI 44–72). <p><u>Safety:</u> The percentages of asymptomatic erythema development in monotherapy trials were 64 % for BB-UVB, 57 % for NB-UVB, 45 % for PUVA, and 34 % for bath PUVA. Symptomatic erythema or blistering percentages for the monotherapy trials were as follows: 7.8 % for NB-UVB, 2 % for BB-UVB, 17 % for PUVA, and 21 % for bath PUVA.</p> <p><u>Withdrawal due to adverse effects:</u> The percentages of withdrawal due to adverse effects were 2 % for NB-UVB, 4.6 % for BB-UVB, 5 % for PUVA, and 0.7 % for bath PUVA monotherapy trials.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>As a monotherapy, PUVA was more effective than NB-UVB, and NB-UVB was more effective than BB-UVB and bath PUVA in the treatment of adults with moderate to severe plaque-type psoriasis, based on clearance as an end point. Based on PASI-75, the results were similar except for BB-UVB, which showed a high mean PASI-75 (73 %) that was similar to PUVA, but with a wide CI (18–98). The short-term adverse effects were mild as shown by the low rate of withdrawal due to adverse effects.</p>
<p>Correr CJ et al., 2013 [7]. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the use of biologic medications for psoriasis is a recent development, the objective of this article is to provide comprehensive and up-to-date evidence regarding the efficacy and safety of the use of all biologic therapies available for moderate to severe psoriasis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe psoriasis Intervention: adalimumab, alefacept, anakinra, briakinumab, certolizumab, efalizumab, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab, siplizumab, onercept or ustekinumab Komparator: Placebo Endpunkt: improvement of 50%, 75%, and 90% in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50, 75, and 90, respectively) at 10-14 weeks of treatment, serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of treatment (withdrawals), and infection occurrence Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane, EMBASE, IPA (International Pharmaceutical Abstracts), LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus, and Web of Science. Manual search in relevant periodic, symposium and congress annals and reference lists of articles found in the search were performed, published up until May 2011 and written in English, Portuguese or Spanish</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs in Meta-Analyse
 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, Cochrane risk of bias tool: selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases
 Untersuchung der Heterogenität mittels: I^2

3. Ergebnisdarstellung

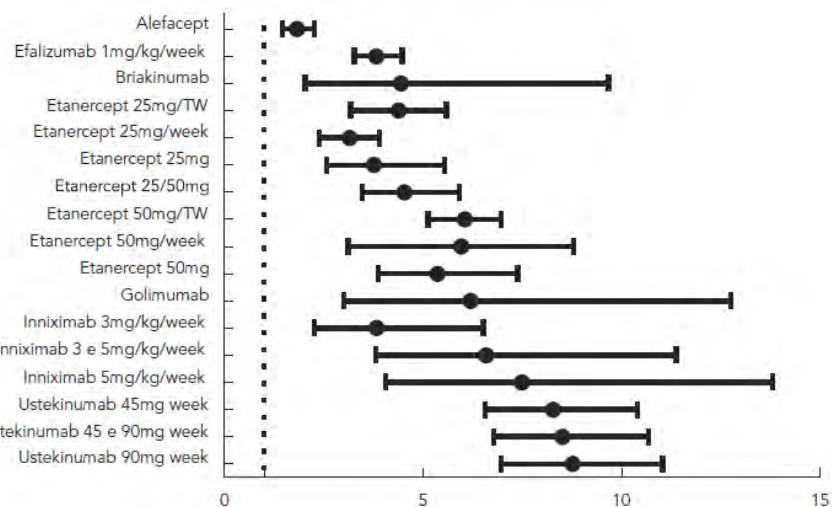
Studiencharakteristika: siehe Anhang Tabelle 1

Clinical efficacy:

PASI 50:

- highest RR ustekinumab 90mg (RR: 8.77; 95%CI: 6.98-11.03), followed by ustekinumab 45mg (RR: 8.27; 95%CI: 6.57-10.40) vs. placebo
- statistically significant difference, when compared with placebo, favoring ustekinumab 90mg and 45mg in relation to infliximab 3mg/kg/week (RR: 3.84; 95%CI: 2.26-6.53], efalizumab (RR: 3.83; 95%CI: 3.27-4.49), and alefacept (RR: 1.83; 95%CI: 1.46-2.28), see Figure 2a.

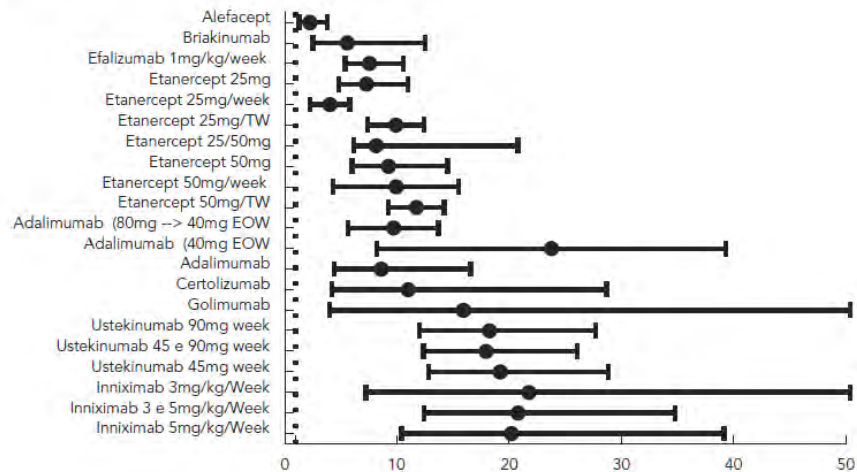
2a) PASI 50



PASI 75:

greatest measure of effect observed were infliximab in both doses (3mg/kg/week – RR: 21.77; 95%CI: 7.24-65.45 and 5mg/kg/week – RR: 20.21; 95%CI: 10.42-39.19) and ustekinumab, also at both doses (45mg – RR: 19.22; 95%CI: 12.82-28.82 and 90mg – RR: 18.26; 95%CI: 12.04-34.82) see Figure 2b.

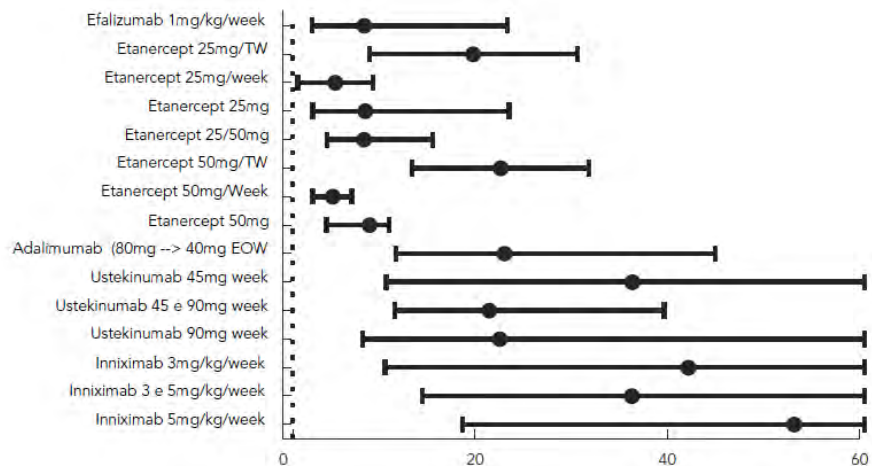
2b) PASI 75



PASI 90:

- infliximab, ustekinumab and adalimumab present the highest results of RR
- no statistically significant difference between placebo and etanercept 25mg OW

2c) PASI 90



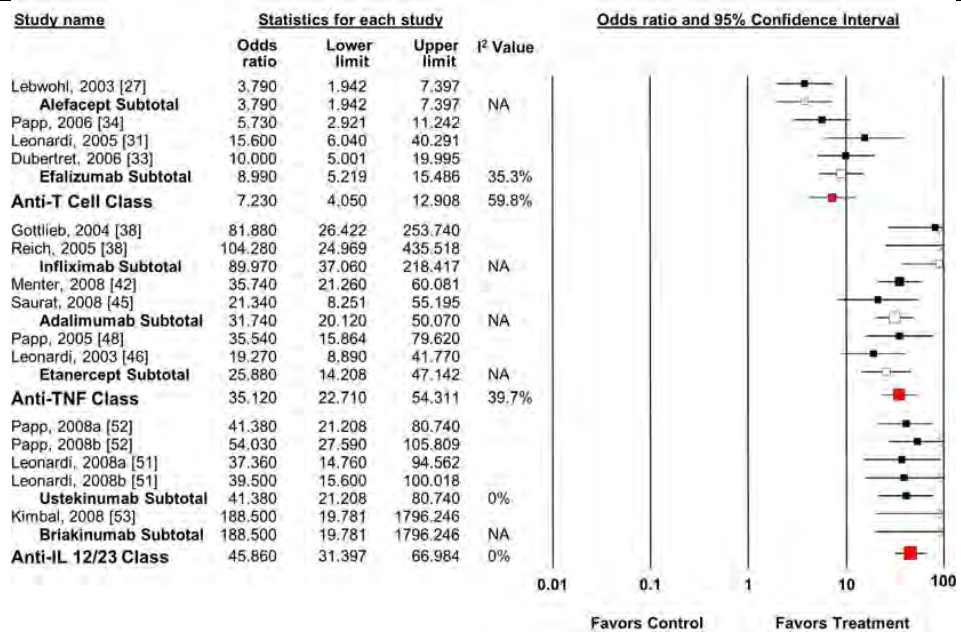
Heterogenität ($I^2 > 50\%$) in Wirksamkeit bei:
 PASI 50 outcome, etanercept 25mg TW ($I^2 = 75\%$), etanercept 50mg W ($I^2 = 70\%$) and infliximab 5mg/kg/ week ($I^2 = 64\%$); PASI 75, adalimumab (80mg > 40mg EOW) ($I^2 = 76\%$), infliximab 3mg/kg/week ($I^2 = 55\%$) and alefacept ($I^2 = 70\%$) and for PASI 90 ustekinumab 45mg ($I^2 = 58\%$)

➔ Keine Veränderung der Heterogenität bei Nichteinbeziehung bestimmter Studien in die MA ➔ Grund für Heterogenität unbekannt.

Safety outcomes:

safety outcomes including infections and serious adverse events did not present statistically significant differences between biologic and placebo considering withdrawal due to adverse events, the rate for ustekinumab 45mg was lower than that for the placebo group and the difference was statistically significant. For other biologics, at all dosages, there was no

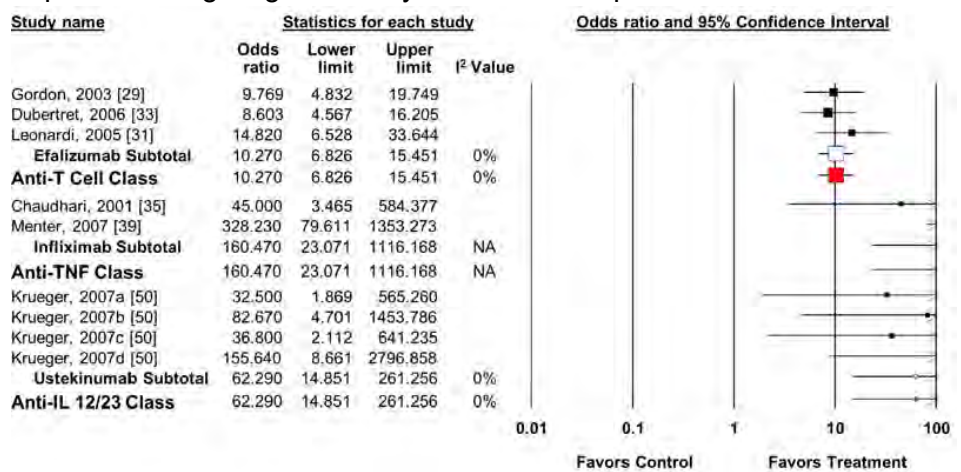
	<p>statistically significant difference between the drug's result and placebo</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Although we cannot conclude which bioagent is the best to treat moderate to severe psoriasis, we can point to a trend from ustekinumab 45mg and 90mg and infliximab 3mg/kg and 5mg/kg to be the best ones on achieving PASI response of 50%, 75% and 90% after 10 to 14 weeks of treatment</p> <p>Moreover, considering the current evidence about safety in RCTs, our findings show a similar safety profile among biologics in the short-term treatment and a result signaling ustekinumab 45mg as the most well tolerated biological agent in the first three months of treatment.</p>
<p>Baker EL et al., 2012 [5]. Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluating the impact of biologics on non-Psoriasis Area and Severity Index (PASI) health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik:</p> <p>Systematische Übersichtsarbeit mit Mixed-Treatment Comparison (MTC)</p> <p>Population: Patients with moderate-to-severe plaque psoriasis</p> <p>Intervention: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab (nicht relevant: briakinumab alefacept, efalizumab)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkte: PGA Static Response Rate und PGA Dynamic Response Rate</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis Mai 2009 in MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 Studien/ n = k. A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>infliximab versus placebo (n = 6); adalimumab versus placebo (n = 5); etanercept versus placebo (n = 4); ustekinumab versus placebo (n = 3)</p> <p>PGA Static Response Rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> All biologics showed significant improvement in achieving a good response on the static physician's global assessment (PGA) versus placebo while, in the MTC, differences were noted between individual drugs. <p>Impact of biologic agents on static PGA response rate:</p>



PGA Dynamic Response Rate:

- In achieving a good response on the dynamic PGA, all biologics showed significant improvements over placebo, while the MTC showed significant improvements with the antiinterleukins versus anti-T cells.

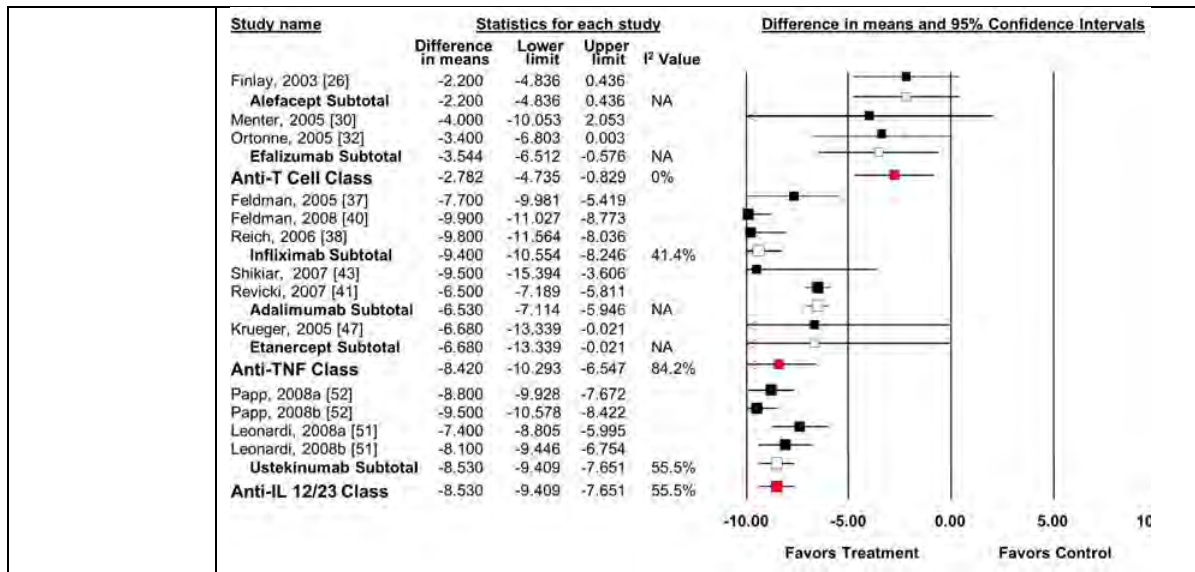
Impact of biologic agents on dynamic PGA response rate:



Change in DLQI from Baseline and Change in SF-36 from Baseline:

- Relative to placebo, antitumor necrosis factor (TNF) agents and anti-interleukins showed significant improvements in the Dermatology Life Quality Index (DLQI).
- Compared with placebo, the anti-TNF agents showed significant improvements in both 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36) mental and physical component scores, while anti-T cell agents showed no improvements.
- The MTC showed no differences between any biologics for either the DLQI or SF-36.

Impact of biologic agents on change in DLQI from baseline:



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Individual biologics and classes showed consistent benefits across non-PASI health outcomes in patients with moderate-to severe plaque psoriasis while MTC metaanalyses suggested that some differences exist.
- Anti-TNF agents, as well as anti-IL 12/23 agents, significantly improve clinical efficacy (via the PGA) and HRQoL (via the DLQI) as compared with the anti-T cell agents in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

5. Hinweise durch FB Med:

- einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen
- study supported in part by a contract from Pfizer Inc.
- Conflict of interest. C.M.M. and J.C.C. employed by Pfizer Inc. No other authors report significant conflicts of interest germane to this project.
- validated Jadad scale used to assess methodological quality of included trials

statistical and clinical heterogeneity and publication bias assessed and discussed: “Due to the low number of studies included in many of the analyses, statistical heterogeneity and publication bias could not be determined.”

Lin VW et al., 2012 [17].

Comparison of Ustekinumab With Other Biological

1. Fragestellung

To compare the efficacy of ustekinumab with that of other biological agents using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) among adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.

2. Methodik

Population: Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis
 Intervention: Biological agents: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab (Elefacept nicht relevant)

<p>Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis</p>	<p>Komparator: Biological agents or placebo Endpunkte: 75% reduction in the PASI Suchzeitraum: 1992 – 2012 in MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, and clinicaltrials.gov</p> <p>Data analysis: A Bayesian network meta-analysis was performed by fitting 3 regression models: a fixed-effects model, a random-effects model, and a random-effects model with meta-regression coefficients.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17/n = k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab use was associated with statistically significantly higher odds for achieving PASI 75 compared with adalimumab use (OR, 1.84; 95% credible interval [CI], 1.01-3.54), ..., and etanercept use (2.07; 1.42-3.06). • Ustekinumab use was associated with lower odds for achieving PASI 75 compared with infliximab use (OR, 0.36; 95% CI, 0.14-0.82). • Infliximab had the highest odds for PASI 75 response compared with adalimumab (5.04; 2.40-14.09), ..., etanercept (5.67; 2.70-14.98), and ustekinumab (2.77; 1.28-7.14). • In the therapeutic class comparison, the interleukin-12/23 inhibitor had the highest odds for achieving a 75% reduction in the PASI compared with placebo (OR, 69.48; 95% CI, 36.89-136.46), followed by tumor necrosis factor inhibitors (OR, 42.22; 95% CI, 27.94-69.34) and the T-cell inhibitor (OR, 5.63; 95% CI, 1.35-24.24).

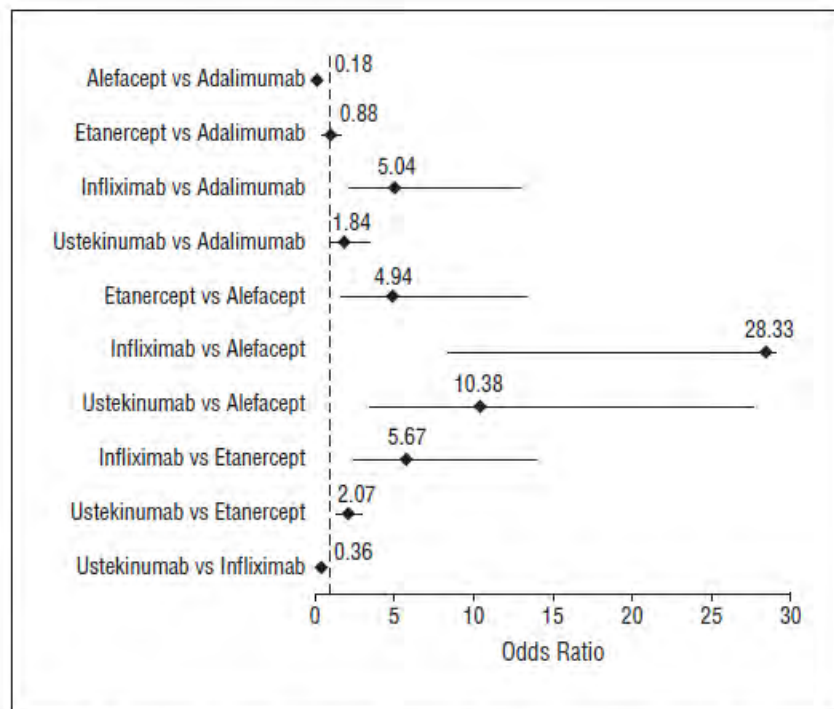


Figure 3. Random-effects model showing pairwise comparisons of 75% reductions in the Psoriasis Area and Severity Index among Food and Drug Administration–approved dosing of biological agents for the treatment of plaque psoriasis. Diamonds represent odds ratios; lines, 95% credible intervals.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the use of a Bayesian network metaanalysis enabled us to compare the efficacy of ustekinumab with that of other biological agents using PASI responses as the outcome among adult patients with moderate to severe plaque psoriasis during the induction phase of the first 10 to 16 weeks. Ustekinumab, the newest agent that targets IL-12/23, seems to be more efficacious than adalimumab, etanercept, and alefacept but not infliximab.

Für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, kann Ustekinumab wirksamer sein als Adalimumab, Etanercept und Alefacept aber nicht als Infliximab.

5. Hinweise durch FB Med:

- no funding information
- Conflict of Interest Disclosures: Dr Lin was supported by an unrestricted postdoctoral fellowship from the University of Washington. Dr Ringold was supported by grant K12HS019482 from the Agency for Healthcare Research and Quality.
- validated Jadad scale used to assess methodological quality of included trials
- existence of heterogeneity taken into account for model-selection
- No publication bias assessed because it is challenging to do so in a

	Bayesian network meta-analysis and requires further research.																																																																											
Reich K et al., 2012 [25]. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung To estimate the comparative effectiveness of all biologic agents indicated in the treatment of moderate to severe psoriasis currently available in Europe based on the primary trial endpoints.																																																																											
	2. Methodik A network meta-analysis conducted on the ordered probit scale and implemented as a Bayesian hierarchical model provided estimates for the probability of response and relative risk vs. placebo, based on all observed comparisons. Population: plaque-type psoriasis in adult patients Intervention: Biological agents Komparator: placebo or biological agents (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab) as monotherapy (efalizumab nicht relevant) Endpunkte: PASI 50, PASI 75, PASI 90 response rates Suchzeitraum: Januar 1995 – Oktober 2008 in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Studienregister und graue Literatur Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20/n = k.A. Risk of publication bias not assessed Summary of study characteristics provided Quality of studies assessed: Jadad score																																																																											
	3. Ergebnisdarstellung <ul style="list-style-type: none"> RRs for achieving PASI 50 vs. placebo, PASI 75 vs. placebo and PASI 90 vs. placebo: Results of evidence synthesis (all patients) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PASI 50, mean (95% CrI)</th> <th>PASI 75, mean (95% CrI)</th> <th>PASI 90, mean (95% CrI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Estimated probabilities of response</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>13% (12–14)</td> <td>4% (3–4)</td> <td>1% (0–1)</td> </tr> <tr> <td>Efalizumab</td> <td>51% (45–58)</td> <td>26% (21–32)</td> <td>8% (6–11)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 25 mg</td> <td>65% (56–73)</td> <td>39% (30–48)</td> <td>15% (10–21)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 50 mg</td> <td>76% (71–81)</td> <td>52% (45–59)</td> <td>24% (19–30)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>81% (74–87)</td> <td>58% (49–68)</td> <td>30% (23–39)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 45 mg</td> <td>88% (84–91)</td> <td>69% (62–75)</td> <td>40% (33–48)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 90 mg</td> <td>90% (87–93)</td> <td>74% (68–80)</td> <td>46% (39–54)</td> </tr> <tr> <td>Infliximab</td> <td>93% (89–96)</td> <td>80% (70–87)</td> <td>54% (42–64)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Relative risks</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>1 (–)</td> <td>1 (–)</td> <td>1 (–)</td> </tr> <tr> <td>Efalizumab</td> <td>4.0 (3.5–4.5)</td> <td>7.4 (6.1–8.9)</td> <td>15.5 (11.7–20.3)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 25 mg</td> <td>5.1 (4.4–5.8)</td> <td>10.9 (8.6–13.7)</td> <td>28.1 (19.3–39.8)</td> </tr> <tr> <td>Etanercept 50 mg</td> <td>6.0 (5.4–6.6)</td> <td>14.7 (12.5–17.1)</td> <td>45.2 (35.2–56.8)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>6.4 (5.7–7.1)</td> <td>16.5 (13.7–19.8)</td> <td>55.5 (40.9–73.7)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 45 mg</td> <td>6.9 (6.3–7.6)</td> <td>19.5 (16.8–22.6)</td> <td>74.2 (59.5–93.0)</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab 90 mg</td> <td>7.1 (6.5–7.8)</td> <td>20.9 (18.1–24.0)</td> <td>84.8 (68.6–104.6)</td> </tr> <tr> <td>Infliximab</td> <td>7.3 (6.6–8.1)</td> <td>22.6 (19.3–26.5)</td> <td>100.2 (76.0–126.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CrI, credible interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.</p> <p>(95% CrI are the Bayesian equivalent to confidence intervals)</p>		PASI 50, mean (95% CrI)	PASI 75, mean (95% CrI)	PASI 90, mean (95% CrI)	Estimated probabilities of response				Placebo	13% (12–14)	4% (3–4)	1% (0–1)	Efalizumab	51% (45–58)	26% (21–32)	8% (6–11)	Etanercept 25 mg	65% (56–73)	39% (30–48)	15% (10–21)	Etanercept 50 mg	76% (71–81)	52% (45–59)	24% (19–30)	Adalimumab	81% (74–87)	58% (49–68)	30% (23–39)	Ustekinumab 45 mg	88% (84–91)	69% (62–75)	40% (33–48)	Ustekinumab 90 mg	90% (87–93)	74% (68–80)	46% (39–54)	Infliximab	93% (89–96)	80% (70–87)	54% (42–64)	Relative risks				Placebo	1 (–)	1 (–)	1 (–)	Efalizumab	4.0 (3.5–4.5)	7.4 (6.1–8.9)	15.5 (11.7–20.3)	Etanercept 25 mg	5.1 (4.4–5.8)	10.9 (8.6–13.7)	28.1 (19.3–39.8)	Etanercept 50 mg	6.0 (5.4–6.6)	14.7 (12.5–17.1)	45.2 (35.2–56.8)	Adalimumab	6.4 (5.7–7.1)	16.5 (13.7–19.8)	55.5 (40.9–73.7)	Ustekinumab 45 mg	6.9 (6.3–7.6)	19.5 (16.8–22.6)	74.2 (59.5–93.0)	Ustekinumab 90 mg	7.1 (6.5–7.8)	20.9 (18.1–24.0)	84.8 (68.6–104.6)	Infliximab	7.3 (6.6–8.1)	22.6 (19.3–26.5)
	PASI 50, mean (95% CrI)	PASI 75, mean (95% CrI)	PASI 90, mean (95% CrI)																																																																									
Estimated probabilities of response																																																																												
Placebo	13% (12–14)	4% (3–4)	1% (0–1)																																																																									
Efalizumab	51% (45–58)	26% (21–32)	8% (6–11)																																																																									
Etanercept 25 mg	65% (56–73)	39% (30–48)	15% (10–21)																																																																									
Etanercept 50 mg	76% (71–81)	52% (45–59)	24% (19–30)																																																																									
Adalimumab	81% (74–87)	58% (49–68)	30% (23–39)																																																																									
Ustekinumab 45 mg	88% (84–91)	69% (62–75)	40% (33–48)																																																																									
Ustekinumab 90 mg	90% (87–93)	74% (68–80)	46% (39–54)																																																																									
Infliximab	93% (89–96)	80% (70–87)	54% (42–64)																																																																									
Relative risks																																																																												
Placebo	1 (–)	1 (–)	1 (–)																																																																									
Efalizumab	4.0 (3.5–4.5)	7.4 (6.1–8.9)	15.5 (11.7–20.3)																																																																									
Etanercept 25 mg	5.1 (4.4–5.8)	10.9 (8.6–13.7)	28.1 (19.3–39.8)																																																																									
Etanercept 50 mg	6.0 (5.4–6.6)	14.7 (12.5–17.1)	45.2 (35.2–56.8)																																																																									
Adalimumab	6.4 (5.7–7.1)	16.5 (13.7–19.8)	55.5 (40.9–73.7)																																																																									
Ustekinumab 45 mg	6.9 (6.3–7.6)	19.5 (16.8–22.6)	74.2 (59.5–93.0)																																																																									
Ustekinumab 90 mg	7.1 (6.5–7.8)	20.9 (18.1–24.0)	84.8 (68.6–104.6)																																																																									
Infliximab	7.3 (6.6–8.1)	22.6 (19.3–26.5)	100.2 (76.0–126.9)																																																																									

	<ul style="list-style-type: none"> Based on the indirect comparison and given a placebo PASI 50 response of 13%, infliximab had the highest predicted mean probability of response at PASI levels 50 (93%), 75 (80%) and 90 (54%), followed by ustekinumab 90 mg at 90%, 74% and 46%, respectively, and then ustekinumab 45 mg, adalimumab, etanercept and efalizumab. There is an estimated 93% probability that infliximab is the most effective treatment followed by an 81% probability that ustekinumab 90 mg is the second most effective treatment and a 79% probability that ustekinumab 45 mg is the third most-effective treatment.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The analysis suggests a ranking of treatments in terms of effectiveness from infliximab, through ustekinumab, adalimumab, etanercept to efalizumab.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> Heterogene Studienpopulation: unterschiedliche Patientencharakteristika, Vortherapie, Erkrankungsdauer, Behandlungsdauer bis zum primären Endpunkt Funding: This study has been funded by Janssen-Cilag Ltd. but no restrictions have been placed on the design or results of the analysis. Col: KR has served as consultant and/or paid speaker for and/or participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis including Abbott, Biogen Idec, Celgene, Centocor, Janssen-Cilag, Leo, Medac, Merck, MSD (formerly Essex, Schering- Plough), Novartis, Pfizer (formerly Wyeth). ADB has acted as lecturer, consultant and researcher for Abbott, Janssen, Leo, MSD, Novartis and Pfizer. JNE and NSH work for an international consultancy and as such have received funding from numerous device and and pharmaceutical companies to conduct studies similar to that presented in this paper.
<p>Yamauchi PS et al., 2016 [28].</p> <p>Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We sought to systematically investigate the efficacy and safety of a second TNF antagonist after failure of a first TNF antagonist</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with psoriasis Intervention/Komparator: TNF antagonists for the treatment of moderate to severe psoriasis in adults who previously experienced treatment failure with another TNF antagonist. Endpunkte: Physician Global Assessment (PGA), PASI 50, or 75, adverse events, Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index) Suchzeitraum: February 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 studies Quality of studies assessed: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

<p>treated with a different antieTNF agent</p>	<p><u>Hinweis:</u> All patients from the included studies had moderate to severe plaque psoriasis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although response rates to a second TNF antagonist were lower than for a first, a substantial proportion of patients in every study achieved treatment success. • Week-24 response rates for a second antagonist were 30% to 74% for a 75% improvement in PASI score and 20% to 70% for achieving a PGA score of 0/1 → siehe Anhang: Figure 1 aus Yamauchi et al. 2016 • Mean improvements in Dermatology Life Quality Index ranged from -3.5 to -13. • In general, patients who experienced secondary failure achieved better responses than patients with primary failure. • Adverse event incidences ranged from 20% to 71%, without unexpected adverse events; 0% to 11% of patients experienced serious adverse events. <p>4. Fazit der Autoren: <i>This systematic literature review suggests that a lack of response to an initial TNF antagonist does not preclude patients from responding favorably to a subsequent TNF antagonist. Switching patients who are not responding to treatment with an antieTNF agent to another TNF antagonist can be considered as a therapeutic option that may produce clinically meaningful responses in a substantial proportion of patients, with improved quality of life.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differences in study designs precluded conducting a meta-analysis or making direct comparisons between studies.
<p>Zweegers J et al. 2016 [29].</p> <p>Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review searched PubMed and EMBASE and summarized the real-world evidence on effectiveness of biologics (adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab) and conventional systemic therapies (acitretin, cyclosporine, fumarates and methotrexate) for the treatment of plaque psoriasis in adults.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with Chronic Plaque Psoriasis Intervention/Komparator: Biologics and Conventional systemic therapies (siehe Ergebnisteil) Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary outcome: PASI75 score at week 12–16. • Secondary outcomes: PASI75 with intermediate-term (17–28 weeks) and long-term (≥ 1 year data) treatment, PASI50, PASI90, PASI100 and decrease in mean PASI, PhGA and BSA with short-, intermediate- and long-term treatment. All measures were

<p>Systematic Review</p>	<p>compared with baseline except if stated otherwise.</p> <p>Suchzeitraum: from 1990 until May 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 32 articles were included (Fig. 1): 28 on biologics, 3 on conventional systemic therapies, and 1 describing both biologic and conventional systemic treatment. Seven articles reported results of adalimumab therapy, 20 of etanercept, 4 of infliximab, 4 of ustekinumab, 1 of acitretin, 2 of fumarates, 1 of cyclosporine and 3 of methotrexate. There were 12 prospective and 20 retrospective studies. Quality of studies assessed: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Biologic therapies</u></p> <p>Adalimumab (basierend auf 7 studien): <u>PASI75 outcome for Adalimumab:</u> Overall, PASI75 was attained by 27–68% with short-term, 31–82% with intermediate-term and 44–89% with long-term (1 and 2 year) adalimumab treatment. <u>Adalimumab monotherapy:</u> In the one retrospective study, adalimumab reached PASI75 percentages of 38% at week 16, 62% at week 24 and 69% at one year. <u>Cohorts using adalimumab with conventional systemic treatments:</u> PASI75 results from prospective studies were 27–54% at week 12, 31% (17) at week 24, and 44% at 2 years of adalimumab treatment. In retrospective studies, 56–68% of patients reached PASI75 at week 16 (of which only one study used licensed dosing), 50–82% at week 24, 48–89% at 1 year and 83% at 2 years.</p> <p>Etanercept (basierend auf 20 Studien): <u>PASI75 outcome for etanercept.</u> Overall, PASI75 was attained by 12–66% with short-term, 19–85% with intermediate-term, and 49–92.3% with long-term (1-and 2-year) etanercept treatment. <u>Etanercept monotherapy:</u> Retrospective studies reported a PASI75 of 36.1–54.1 at week 12, 66% at week 16 and 60.5–85% (21, 25, 29, 31) at week 24. At 1 year PASI75 was 71.4–92.3% and at 2 years 86.9%. <u>Cohorts using etanercept with conventional systemic treatments:</u> In prospective studies, etanercept achieved a PASI75 in 12–63% at week 12 and 19–73.2% at week 24 in prospective studies and 25–69.2% at 1 year. In retrospective studies 21.4–26% of patients achieved PASI75 at week 12, 37–53% at week 24, and 49–54% at one year.</p> <p>Infliximab (basierend auf 4 Studien) <u>PASI75 outcome for infliximab:</u> Overall, PASI75 was attained by 38–53% at short-term and 69% at intermediate-term treatment with infliximab. <u>Infliximab monotherapy:</u> There were no PASI75 results from studies at week 12, 24 or on long-term treatment with infliximab monotherapy. At week 28, PASI75 was 69% in one prospective study. <u>Cohorts using infliximab with conventional systemic treatments:</u> In the prospective study with combination therapy and dose adjustment, 38% of the patients who previously used biologics and 53% of biologic naïve patients reached PASI75 at week 12.</p>

	<p>Ustekinumab (basierend auf 4 Studien) <u>PASI75 outcome for ustekinumab:</u> Overall, PASI75 was attained by 63–80% at short-term, 58–75.9% at intermediate-term, and 65.5% at long-term (1 year data) with ustekinumab treatment. <u>Ustekinumab monotherapy:</u> Prospectively, PASI75 was attained by 80% (37) of patients at week 16 and 58% (36) at week 28 with ustekinumab monotherapy. <u>Cohorts using ustekinumab with conventional systemic therapy:</u> Two retrospective studies, of which one was with dose adjustments, were included and presented a PASI75 of 79.3% at week 12 and 63% at week 16, 66.7–75.9% at week 24, and 65.5% at 1 year.</p> <p><u>Conventional systemic therapies</u></p> <p>Acitretin <u>Monotherapy:</u> In one retrospective study, PASI75 response was attained by 27% of patients with a mean dose of 0.38 mg/kg/day at week 12. No prospective or retrospective data were available on long-term treatment with acitretin.</p> <p>Fumarates <u>Monotherapy:</u> One retrospective study showed a PASI75 of 47% (44) at week 12, 63% (44) at week 24, and 76% (44) at 1 year. No long-term results from prospective studies were available.</p> <p>Cyclosporine <u>Monotherapy:</u> In one retrospective study, 46% of patients reached a PASI75 at week 12.</p> <p>Methotrexate <u>Monotherapy:</u> In the retrospective studies, between 40% and 49% of patients treated with methotrexate 10–20 mg weekly achieved PASI75 at week 12 and 62% at week 24. Eighty-one percent achieved PASI75 at 1 year. No prospective data were available.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, biologic and conventional systemic agents are effective in daily practice. Combination therapies of biologics with conventional systemic treatments and dose adjustments of biologics were frequently applied strategies, especially for adalimumab and etanercept, and could explain the large ranges in PASI75 results. [...] Gaps identified were daily practice data on infliximab, ustekinumab, conventional systemic therapies, long-term treatment, combination therapy and results of direct comparisons on effectiveness between anti-psoriatic agents.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>There was a high heterogeneity in study design, treatment regimen and patient population between included studies.</p>
<p>Almutawa F et al., 2015 [2]. Efficacy of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this study, we aimed to conduct a systematic review and meta-analysis to provide a pooled estimate of the efficacy and short-term safety of targeted UVB phototherapy (including excimer (308-nm) laser, excimer (308-nm) light, and localized NB-UVB (311–313-nm) light), topical PUVA,</p>

localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis	and PDT in the treatment of localized plaque psoriasis including palmoplantar psoriasis. We also performed a meta-analysis of all published clinical trials that compared the UVB to PUVA.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Intervention/Komparator: topical PUVA vs. targeted UVB phototherapy Endpunkte: PASI75 (primary endpoint), side effects Suchzeitraum: January 1980 to June 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 studies. Of the 23 studies, 13 evaluated targeted UVB, 4 evaluated topical PUVA, 3 compared topical PUVA vs. targeted UVB, and 3 evaluated PDT. Quality of studies assessed: The quality of the randomized clinical trials were assessed by the Jadad scoring system</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>1. Analyse: Meta-analysis of topical PUVA vs. targeted UVB phototherapy (basierend auf 3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fixed effects models showed significantly better patient outcome using PUVA compared with targeted UVB. <i>Hinweis:</i> Cochrane Q statistics (6.244, df = 2) showed significant heterogeneity between studies (P = 0.044) and I² was almost closer to 70%. Therefore, our conclusion was based on the random effects model, which indicated that PUVA had a statistically nonsignificant advantage over targeted UVB. <p>2. Analyse: Quantification of the patient outcome, defined by a 75% reduction in psoriasis score after each of the phototherapy and PDT treatment. We computed the pooled weighted estimates of each treatment separately using all available research publications, including randomized and nonrandomized studies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Targeted UVB phototherapy (basierend auf 15 Studien):</u> The pooled weighted estimate of the percentage of patients achieving 75% reduction in their severity score from these studies was 61% (95%CI 50–71%). The main side effects, which are painful erythema and blistering, ranged from 0% to 92%. The pooled weighted estimate for painful erythema and blistering was 16% (95% CI 4–31%). <u>Topical PUVA (basierend auf 6 Studien):</u> The pooled weighted estimate of the efficacy from these studies was 77% (95% CI 62–89%). The percentage of patients who developed painful erythema or blisters ranged from 0% to 27% with an average of 5%. <u>PDT (basierend auf 3 Studien):</u> The pooled efficacy estimate from these studies was 22% (95% CI 10–37%) (Fig. 10). The main side effect was pain that occurred in 80–100% of the patients, and in 30–38% of them, it was described as intolerable.
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Despite the limitations of this systematic review, it can be concluded that topical PUVA and targeted UVB phototherapy are very effective in the treatment of localized psoriasis. Both should be</i></p>

	<p><i>considered if topical treatments fail prior to progressing to systemic treatments or biologics. Topical PUVA therapy appears to be more effective than non-laser targeted UVB phototherapy. However, some studies showed that the efficacy of excimer (308-nm) laser approximates that of topical PUVA. PDT with ALA showed low efficacy and high incidence of side effects when used to treat localized psoriasis.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • limited number of randomized controlled studies that assessed efficacy and safety with small number of patients (→ largest trial including only 163 patients) • High heterogeneity of the treatment protocols in regard to the starting dose, increment, treatment frequency, and the use of different severity scores
--	---

Leitlinien

<p>Armstrong AW et al., 2015 [3].</p> <p>Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation</p>	<p>Fragestellung/Ziel</p> <p>“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Suchzeitraum: 1. Januar 1946 bis 18. Juni 2013 in MEDLINE</p> <p>Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. <i>Arch Dermatol.</i> 2008;144(1):97-99.</p> <p>Table 1. Grading for Recommendation and Evidence^a</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Strength of Recommendation</th> <th style="text-align: left;">Grading for Recommendation</th> <th style="text-align: left;">Level of Evidence</th> <th style="text-align: left;">Quality of Supporting Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td>Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2A</td> <td>Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td>Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2B</td> <td>Weak recommendation, low-quality evidence</td> <td style="text-align: center;">C</td> <td>Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series</td> </tr> </tbody> </table> <p>Col: Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic</p>	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence	1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study	2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study	2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series
Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence														
1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study														
2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study														
2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series														

arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and phototherapy	2A	B	Kircik et al, ²¹ 2008; Gambichler et al, ¹⁷ 2011; Park et al, ¹⁸ 2013; De Simone et al, ²² 2011; Wolf et al, ²³ 2009; Lynde et al, ²⁴ 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, ²⁵ 2011; Wolf et al, ¹⁹ 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, ²⁰ 2012

Evidenzbasis

¹⁷ Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

¹⁸ Park KK et al. A randomized, “head-to-head” pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

¹⁹ Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

²⁰ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

²¹ Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

²² De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

²³ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

²⁴ Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

²⁵ Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Biologics and Methotrexate in Combination Therapy			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, ²⁶ 2008; Gottlieb et al, ²⁷ 2012; Driessen et al, ²⁹ 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, ²⁸ 2009; Goedkoop et al, ³⁰ 2004; Kavanaugh et al, ³¹ 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, ³² 2008
Biologics and Acitretin in Combination Therapy			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisondi et al, ³⁴ 2008; Smith et al, ³⁵ 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, ³⁶ 2006; Lee et al, ³⁷ 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, ³⁸ 2009

Evidenzbasis

²⁶ Zachariae C et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

²⁷ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

²⁸ Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

²⁹ Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

³⁰ Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.

³¹ Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.

³² De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.

³⁴ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.

³⁵ Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.

³⁶ Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.

³⁷ Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.
³⁸ Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic In Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and ustekinumab	2B	C	Cuchacovich et al, ⁴⁸ 2012; Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, ⁵⁰ 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, ⁴⁵ 2008; Adışen et al, ⁴⁶ 2008; Kitamura et al, ⁴⁷ 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, ⁴⁴ 2005; Hamilton, ⁴⁵ 2008

Evidenzbasis

⁴⁴ LowesMA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.

⁴⁵ Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.

⁴⁶ Adışen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.

⁴⁷ Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.

⁴⁸ Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):187-193.

⁴⁹ Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.

⁵⁰ Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J AmAcad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

European Dermatology Forum (EDF), 2015 [8].

Ziel

“The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.”

“...ultimately improving patient care.“

European S3-Guidelines

Methodik

These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009.

on the systematic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015
EDF in cooperation with EADV and IPC

The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.

Methods Report: siehe Nast A. et al. (2015) [21]

systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase

Suchzeitraum: bis 12. September 2013, anschließend automatische monatliche Benachrichtigung in allen Datenbanken bis 12. Oktober 2014

evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II

“All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”

Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 2)

Level of consensus: ‚strong consensus‘ = agreement of > 90 % of the members of the expert group; ‚consensus‘ = 75 to 89 % agreement; ‚weak consensus‘ = 50 to 74 % agreement.

Sonstige methodische Hinweise

- Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung.
- “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.”
- Col aller Mitarbeitenden
- Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Acitretin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.	○	Consensus	Evidence and consensus based
Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy.	↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Adalimumab	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Etanercept	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy

Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	○	Consensus	No evidence available
Methotrexate	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. J Clin Immunol. 2009;29(2):210-4.

³⁵ Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(3):e305-e11.

³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol. 2008;158(6):1345-9.

³⁷ Rim JH et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. Am J Clin Dermatol. 2003;4(7): 507-10.

³⁸ van de Kerkhof PC et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. Br J Dermatol. 1998;138(1):84-9.

Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑ ↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity 69

Evidenzbasis

⁵⁶ Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 1991;324(5):277-84.

- ⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21.
- ⁵⁸ Gisondi P et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1242-7.
- ⁵⁹ Grossman RM et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):68-74.
- ⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.
- ⁶¹ Laburte C et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130(3):366-75.
- ⁶² Meffert H et al. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(2):137-41.
- ⁶³ Reitamo S et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):438-45.
- ⁶⁴ Shintani Y et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38(10):966-72.
- ⁶⁵ Takahashi H et al. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. *Nishinohon Journal of Dermatology.* 2009;71(1):63-9.
- ⁶⁶ Thaci D et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology.* 2002;205(4):383-8.
- ⁶⁷ Vena GA et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):255-60.
- ⁶⁸ Yoon HS et al. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(5):286-90.

Fumarsäureester

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑ ↑	Consensus	Evidence and consensus based
We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑ ↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen.	↑ ↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	○	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	○	Consensus	No evidence available
Etanercept	○	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

- ⁷¹ Altmeyer PJ et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):977-81.
- ⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque

psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

⁷³ Gollnick H et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(1):46-53.

⁷⁴ Mrowietz U et al. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl):Ab202.

⁷⁵ Mrowietz U et al. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. *J Invest Dermatol.* 2005;125(Suppl 1):A69.

⁷⁶ Nugteren-Huying WM et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134(49):2387-91.

⁷⁷ Nugteren-Huying WM et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):311-2

Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Adalimumab	↑	consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab
Ciclosporin	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↑	consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept ocompared to etanercept monotherapy) and consensus based
Fumaric acid esters	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Infliximab	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	o	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21

⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.

⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

⁸⁷ Chladek J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):147-56.

⁸⁸ Dogra S et al. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(7):729-34.

⁸⁹ Ho SG et al. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):717-22.

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

Adalimumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week.	↑	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce for-mation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and

other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

¹⁰⁶ Asahina A et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299-310.

¹⁰⁷ Kimball AB et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):51-62.

¹⁰⁸ Menter A et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.

¹⁰⁹ Thaci D et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11.

¹¹⁰ Gordon KB et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.

Etanercept

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion
For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

¹²³ Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.*

2012;67(1):86-92.

¹²⁴ Crowley J et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: effects of treatment with abt-874 versus etanercept or placebo. (Abstract P3361). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2 Suppl 1):Ab160.

¹²⁵ Dauden E et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(12):1374-82.

¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:2.

¹²⁷ Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(11):1436-43.

¹²⁸ Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.[Erratum appears in J Dermatolog Treat. 2006;17(3):192]. J Dermatolog Treat. 2006;17(1):9-17.

¹²⁹ Gottlieb A et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2011;1):AB159.

¹³⁰ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012;167(3):649-57.

¹³¹ Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2011;165(3):652-60.

¹³² Gottlieb AB et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol. 2003;139(12):1627-32; discussion 32.

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

¹³⁴ Krueger GG et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. Br J Dermatol. 2005;153(6):1192-9.

¹³⁵ Lebwohl MG et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):385-92.

¹³⁶ Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(21):2014-22.

¹³⁷ Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. Expert Rev Dermatol. 2008;3(6):657-65.

¹³⁸ Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol. 2005;152(6):1304-12.

¹³⁹ Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. BMJ. 2010;340:c147.

¹⁴⁰ Strober B et al. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(Suppl 4):10-1.

¹⁴¹ Strober BE et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2011;165(3):661-8.

¹⁴² Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). J Dermatolog Treat. 2013;24(3):169-78.

¹⁴³ Tying S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2007;143(6):719-26.

¹⁴⁴ Tying S et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet. 2006;367(9504):29-35.

¹⁴⁵ van de Kerkhof PC et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1177-85.

¹⁴⁶ Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.

Infliximab

Recommendation	Strength of consensus	Comment
We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus Evidence and consensus based
We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment.	↑↑	Strong consensus Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations	Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	↓	Strong consensus Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia
Methotrexate	↑	Consensus Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of infliximab)
Ustekinumab	↓	Consensus Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

¹⁵² Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.

¹⁵⁵ Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.

¹⁵⁶ Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954-60.

¹⁵⁷ Feldman SR et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):704-10.

¹⁵⁸ Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-42.

¹⁵⁹ Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab

maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):31.e1-15.

¹⁶⁰ Reich K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1161-8.

¹⁶¹ Torii H et al. Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010;59(1):40-9.

¹⁶² Yang HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J.* 2012;125(11):1845-51.

Ustekinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg.	↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for usteki-numab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362(2):118-28.

¹⁷³ Igarashi A et al. Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* 2012;39(3):242-52.

¹⁷⁴ Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in *Lancet.* 2008 May 31;371(9627):1838]. *Lancet.* 2008;371(9625):1665-74.

¹⁷⁵ Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675-84.

¹⁷⁶ Tsai TF et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and

	<p>Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.</p> <p>¹⁷⁷ Zhu X et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74.</p> <p>¹⁷⁸ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/004. 2014.</p> <p>¹⁷⁹ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/003. 2014.</p>
<p>Sánchez-Regaña M et al., 2014 [26].</p> <p>Evidence-Based Guidelines of the Spanish Psoriasis Group on the Use of Biologic Therapy in Patients With Psoriasis in Difficult-to-Treat Sites (Nails, Scalp, Palms, and Soles)</p>	<p>Consensus Document: Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology</p> <p>“The Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) has published an update of their evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents. To complement those guidelines, this article reviews the scientific evidence available on the treatment of psoriasis in difficult-to-treat sites, such as the nails, scalp, palms and soles.”</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Recherche in PubMed(MEDLINE), Englisch und Spanisch, cut-off date: 07.09.2013</p> <p>LoE und GoR (siehe Anhang zu dieser Synopse)</p> <p>Sonstige Hinweise:</p> <p>Col: Manuel Sánchez-Regaña, Isabel Belinchón, José Manuel Carrascosa, Carlos Ferrándiz, David Vidal, Ricardo Ruiz and Eduardo Fonseca have participated in clinical trials, acted as consultants, and/or have received lecture fees or grants to attend training events from one or more of the following pharmaceutical companies: Abbvie (formerly Abbott), Janssen, MSD, and Pfizer. Esteban Daudén has received or is currently receiving grants, funding, or honoraria in respect of diverse activities (advisory board membership, consultancy work, research, participation in clinical trials, and lectures) from the following pharmaceutical companies: Abbvie (Abbott), Amgen, Astellas, Biogen, Centocor Ortho Biotech Inc., Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Stiefel and Celgene.</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Nail Psoriasis</p> <p>Levels of evidence: <u>Infliximab</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Etanercept</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Adalimumab</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Ustekinumab</u> is a good treatment for nail psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Scalp Psoriasis</p>

	<p>Levels of evidence: <u>Infliximab</u> is a good treatment for scalp psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Etanercept</u> is a good treatment for scalp psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Adalimumab</u> appears to be effective in the treatment of scalp psoriasis (grade of recommendation: B; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Ustekinumab</u> may be useful in the treatment of scalp psoriasis (grade of recommendation, C; level of evidence, III).</p> <p>Palmoplantar Psoriasis</p> <p>Levels of evidence: <u>Infliximab</u> is a good treatment for palmoplantar psoriasis (grade of recommendation: A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Etanercept</u> is a good treatment for palmoplantar pustular psoriasis (grade of recommendation, A; level of evidence, I).</p> <p>Levels of evidence: <u>Ustekinumab</u> has been shown to be moderately effective in the treatment of palmoplantar psoriasis (grade of recommendation, B; level of evidence, II-III).</p> <p>Levels of evidence: <u>Adalimumab</u> is effective in the treatment of palmoplantar psoriasis (grade of recommendation: A; level of evidence, I).</p> <p>Die Evidenzbasis zu den einzelnen Indikationen bzw. Arzneimitteln ist in den jeweiligen Abschnitten von den Autoren aufgeführt.</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 [21].</p> <p>Assessment and management of psoriasis (NICE Clinical Guidelines No. 153)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?</p> <p>...</p> <p>In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?</p> <p>...</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)</p>

	<p>Suchzeitraum: bis 8. März 2012</p> <p>LoE: nach GRADE, GoR: Formulierung</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline. • <i>Col declared</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>“None of the interventions, with the exception of topical calcipotriol, potent steroids (for those over 1 year of age) and acitretin, are licensed for use in psoriasis in children and there is little or no evidence in children.”</p> <p>Topical therapy</p> <p>General recommendations</p> <p>25. Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.</p> <p>Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or - at least ‘moderate’ on the static Physician’s Global Assessment or - where topical therapy is ineffective, such as nail disease. <p>Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)</p> <p>60. Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.</p> <p>61. Offer alternative second- or third-line treatment when:</p> <ul style="list-style-type: none"> - narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or - there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or - accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or - the person is at especially high risk of skin cancer. <p>Systemic nonbiological therapy</p> <p>81. Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:</p>

- it cannot be controlled with topical therapy **and**
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing **and**
- one or more of the following apply:
 - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of more than 10) or
 - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or
 - phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

Choice of drugs

82. Offer methotrexate^{gg} as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) except in the circumstances described in recommendations 84 and 92.

84. Offer ciclosporin^{hh} as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) and who:

- need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) **or**
- have palmoplantar pustulosis **or**
- are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.

85. Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.

86. Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed **or**
- for people with pustular forms of psoriasis.

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

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

Systemic biological therapy

...

Adalimumab

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

100. Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.

101. Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:

- 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

Etanercept

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

102. Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

103. Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

Infliximab

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

104. Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.

105. Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

Ustekinumab

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

106. Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.

107. Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

Changing to an alternative biological drug

108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:

- the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals^{jj} (at 10 weeks after starting treatment for infliximab, 12 weeks for etanercept, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or

	<ul style="list-style-type: none"> • the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or • the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated. <p>ⁱⁱ NICE technology appraisals 103, 134, 146 and 180.</p>
<p>Paul C et al., 2012 [23].</p> <p>Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists</p>	<p>“In November 2010, the 11 psoriasis experts from the scientific committee (CP, SA, FA, HB, BC, PJ, DJ, MLM, LM, MAR, JPO) selected nine clinically relevant questions regarding topical treatments and phototherapy of psoriasis (Table 1). These questions were generated using a Delphi voting process.”</p> <p>Fragestellungen</p> <p>Q1 - What is the respective efficacy of NB-UVB and PUVA (Psoralen + UVA Light)] in the treatment of adult psoriasis?</p> <p>...</p> <p>Q4 - What are the optimal treatment modalities with topical corticosteroids in psoriasis?</p> <p>...</p> <p>Q8 - What is the level of compliance with topical treatments in psoriasis?</p> <hr/> <p>The Population was defined as adult with psoriasis, and Interventions, Comparisons and Outcomes were specifically defined for each question.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und Evidenzbewertung, formale Konsensusprozesse (Delphi Methode) beschrieben</p> <p>Suchzeitraum: November 2010</p> <p>LoE: defined by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> <p>GoR: according to the Oxford Levels of Evidence, level of agreement was measured on a 10-point visual analogue scale (1 = no agreement; 10 = full agreement).</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Conflicts of interest: All the authors have been paid consultants of Abbott. In addition C. Paul has been investigator and consultant for Janssen-Cilag, Leo, Novartis and Wyeth. H. Bachelez has been paid for consulting activities for Centocor, Janssen- Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, and Schering-Plough. B. Cribier has been paid for consulting activities for Pfizer, for redaction activities by Leo Pharma and Janssen Cilag and speaker for Pfizer, Leo Pharma and Schering Plough. D. Jullien has been consultant for Merck, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, and Schering-Plough/MSD. J.P. Ortonne has been investigator, speaker and advisor for Schering-Plough/MSD, Abbott, Merck Serono, Centocor, Pfizer, Janssen Cilag, Pierre Fabre, Galderma, Leo Pharma, Meda. L. Misery has been a paid consultant of Novartis, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer and Pierre Fabre. M.A. Richard has been investigator and consultant for Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer.</p> <p>Funding sources: Abbott France provided financial support for publication</p>

but took no further part in the project. The authors have no financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Recommendations

1. PUVA is more effective than NB-UVB. It has a response rate of approximately 80% compared with 70% for NB-UVB (grade A). However, NB-UVB is preferred because of higher convenience except for very thick plaques (grade D).
2. The optimal treatment regimen for phototherapy is 2–3 sessions per week (grade A).
3. Between 20 and 30 treatment sessions are generally required for clearance (grade A). An absence of improvement after 30 sessions is considered a treatment failure (grade D).
4. The starting UV dose and increases in dosage are defined according to phototype and tolerability (grade A).
5. Topical treatments should not be applied less than 30 min before a phototherapy session (grade D).

Expert's agreement (mean): 8.80/10

The risk of skin cancer is significantly increased with PUVA and there is a theoretical risk with NB-UVB (grade B).

The number of cumulative (PUVA/NB-UVB) sessions during a lifetime must not exceed 250–300 (grade D).

Expert's agreement (mean): 8.50/10

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Therapieempfehlungen (Algorithmus siehe Anhang dieser Synopse)

Die Evidenzbasis zu den einzelnen Indikationen bzw. Therapien ist in den jeweiligen Abschnitten in der Leitlinie aufgeführt.

6. Phototherapie

UV-B und PUVA werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen. (↑↑)

Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf Grund des geringeren Malignitätsrisikos eine Schmalspektrum UVB-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden. (↑)

Der Einsatz des Excimer Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden. (↑)

Eine Kombination mit topischem Vitamin D3-Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden. (↑)

Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage. (↑)

Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden. (↓)

7. Systemische Therapie

Adalimumab wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).

Ciclosporin kann vor allem zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden (↑).

Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung der Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden (↑).

Etanercept wird in der Dosierung von 2x50 mg zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).

In der Dosierung von 1 x 50 mg oder 2 x 25 mg kann eine Anwendung zur Induktionstherapie empfohlen werden (↑).

Kommentar: Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte kein starker Konsens (>75 %) bezüglich der Therapieempfehlung für Etanercept erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotum von 62 % der Experten. Alternativ wurde für die Formulierung „kann empfohlen werden“ (2 x 50 mg) sowie „kann erwogen werden“ (1 x 50 oder 2 x 25) gestimmt. Grund der Diskussion war die initial im Vergleich zu den anderen Biologics niedrigere Wirksamkeit von Etanercept mit einem Erreichen der maximalen Wirksamkeit erst nach der Induktionsphase.

Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen empfohlen werden (↑).

Infliximab wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).

MTX kann zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris empfohlen werden (↑).

Acitretin kann in niedriger Dosis für eine Monotherapie auf Grund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen werden (↓).

Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Plaque-Psoriasis nicht empfohlen werden (↓).

Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem

	wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (↑↑).
Papp K et al., 2011 [22]. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview	Fragestellung “The Guidelines offer treatment recommendations for mild and moderate to severe body psoriasis, as well as for psoriasis affecting specific areas of the skin, such as the facial, flexural, and genital areas; nails; scalp; and palms and soles.”
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und -bewertung, keine Konsensusprozesse beschrieben Suchzeitraum: 1980 – 02/2008 LoE/GoR (siehe Anhang zu dieser Synopse) Sonstige methodische Hinweise <ul style="list-style-type: none"> • Col of all Committee members declared • Financial assistance for the development of these Guidelines was generously provided by the following sponsors (in alphabetical order): Abbott Laboratories, Limited; Amgen Canada Inc.; Astellas Pharma Canada, Inc.; EMD Serono Canada Inc.; Galderma Canada Inc.; Isotechnika Inc.; Janssen-Ortho Inc.; LEO Pharma Inc.; Schering-Plough Canada Inc.; and Wyeth.
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise Therapeutic options for ameliorating moderate to severe plaque psoriasis (alphabetical list, grouped by class) Evidenzbasis siehe Papp K et al. (2011) Tabelle 5, Seite 214-216) Oral systemic agent <u>Acitretin</u> : Retinoid drug; highly teratogenic and strictly contraindicated in pregnancy. Not to be used in women of childbearing age unless they are able and willing to use contraception for 3 years after discontinuing acitretin - Rarely used as monotherapy, but often combined with topical agents such as potent corticosteroids, or with other therapeutics to allow for more rapid/complete control, with reduced exposure to the other therapeutic (LoE 1-) <u>Cyclosporine</u> : Immunosuppressive drug; leads to cumulative renal toxicity; can exacerbate hypertension and hypertriglyceridemia - Can be highly effective in severe disease, but best employed intermittently, rather than for continuous long-term use (LoE 1++) <u>Methotrexate</u> : Immunomodulatory and anti-proliferative drug, often chosen for long-term management - Use is limited by risk of liver toxicity and the requirement for ongoing monitoring of liver function. Sometimes

	<p>administered with folate supplement to reduce systemic toxicity (LoE 1+)</p> <p>Biologic agents</p> <p><u>Adalimumab</u>: Targets TNF-α. Safety profile, primarily based on record of use in rheumatoid and psoriatic arthritis, suggests some overlap in adverse events with other TNF-α antagonists - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis. Appears to be appropriate for long-term continuous use (LoE 1++)</p> <p><u>Etanercept</u>: Targets TNF-α; may be associated with risk of infections, demyelinating disorders, and reactivation of latent TB or melanoma - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis. Appropriate for long-term continuous use (LoE 1++)</p> <p><u>Infliximab</u>: Targets TNF-α. Highly effective on initial exposure, even in severe, acute flares. Variable efficacy following reinitiation or beyond the first year of continuous treatment. - Associated with infusion reactions and risk of infections, demyelinating disorders, and reactivation of latent TB or tumour. - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis (LoE 1++)</p> <p>Photo(chemo)therapeutic methods</p> <p><u>UVA with psoralen (PUVA)</u>: Psoralen may be administered orally or by immersion of affected areas in a psoralen solution, prior to irradiation with UVA (oral versus bath PUVA). Associated with cumulative risk of non-melanoma skin cancer, primarily squamous cell carcinoma. May be combined with other agents in suitable patients to reduce UV exposure (LoE 2++)</p> <p><u>UVB</u>: Broadband UVB has been used for decades; now often applied using narrowband irradiation at 311 nm, a more effective option. Less durable remission than with PUVA but believed to have a more benign safety profile. May be combined with topical, systemic, or biologic agents for more rapid and more complete control, potentially reducing exposure to both UV light and other therapeutic agents (LoE 2++)</p>
<p>Paul C et al., 2011 [24]. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert</p>	<p>Fragestellungen</p> <p>Q1 - What are the optimal prescription and administration modalities for using MTX in adult plaque-type psoriasis? ...</p> <p>Q4 - What are the optimal prescription modalities of cyclosporin in plaque-type psoriasis in adults? ...</p> <p>Q7 - What are the practical and optimal treatment modalities of acitretin in adult plaque psoriasis?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und -bewertung, formale Konsensusprozesse (Delphi Methode) beschrieben Suchzeitraum: bis 2009</p>

<p>opinion of a panel of dermatologists</p>	<p>LoE: defined by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> <p>GoR: according to the Oxford Levels of Evidence, level of agreement was measured on a 10-point visual analogue scale (1 = no agreement; 10 = full agreement)</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Col: All the authors have been paid consultants of Abbott. In addition, C. Paul has been investigator and consultant for Novartis and Wyeth. H. Bachelez has been paid for consulting activities for Centocor, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Schering-Plough. L. Misery has been a paid consultant of Novartis, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer and Pierre Fabre. MA Richard has consulting activities for Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer and talking for Janssen-Cilag, Leo Pharma and Pfizer. Funding sources: Abbott France provided financial support for publication but took no further part in the project. The authors have no financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Die Evidenzbasis zu den einzelnen Arzneimitteln ist in den jeweiligen Abschnitten in der Leitlinie aufgeführt.</p> <p>Recommendations</p> <p><u>MTX</u> should be started at 5-10 mg/week the first week. Depending on the presence of risk factors, a rapid dose-escalation over 4 weeks is recommended to reach a target therapeutic dose between 15 and 25 mg/week. The maximum dose of methotrexate in psoriasis is 25 mg/week. Grade B</p> <p>Expert's agreement (mean): 8.64/10</p> <p>It is recommended to start <u>cyclosporin</u> at a dose between 2.5 and 5 mg/kg/day, preferably 5 mg/kg/day for rapid action in the absence of comorbidities (obesity*, older age). Grade A</p> <p>*threshold value for overweight, according to WHO classification: BMI > 25</p> <p>Expert's agreement (mean): 8.38/10</p> <p>The recommended initial dose of <u>acitretin</u> is between 10 and 25 mg/day. Grade B</p> <p>Expert's agreement (mean): 7.83/10</p>
	<p>Die Evidenzbasis zu den einzelnen Arzneimitteln ist in den jeweiligen Abschnitten in der Leitlinie aufgeführt.</p> <p>Empfehlungen</p> <p><u>7.2 Phototherapy and photochemotherapy</u></p> <p>BBUVB phototherapy is not recommended. (GoR A, LoE 1++ bis 2++)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> All practices that use BBUVB should aim to change to NBUVB as soon as possible.</p>

	<p>Patients with psoriasis who do not respond to topical therapy should be offered NB-UVB phototherapy. (GoR B, LoE 2+)</p> <p>PUVA photochemotherapy should be considered for those patients who do not respond to NB-UVB. (GoR B, LoE 2+)</p> <p>7.3.1 Systemic therapy</p> <p>Patients with severe or refractory psoriasis should be considered for systemic therapy with ciclosporin, methotrexate or acitretin, following discussion of benefits and risks. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Methotrexate is recommended for longer term use and where there is concomitant psoriatic arthritis. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Ciclosporin is recommended for short term intermittent use. (GoR A, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Acitretin can be considered as an alternative. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Fumaric acid esters can be considered as an alternative maintenance therapy for patients who are not suitable for other systemic therapies or have failed other therapies. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Patients with severe psoriasis who fail to respond to, or have a contraindication to, or are intolerant of phototherapy and systemic therapies including ciclosporin and methotrexate, should be offered biologic therapy unless they have contraindications or are at increased risk of hazards from these therapies. (GoR: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab loading regimen followed by 40 mg every other week is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) • Etanercept 25 mg twice weekly or 50 mg weekly is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) • Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and repeated as maintenance treatment every two months is recommended in the treatment of severe psoriasis, especially when rapid disease control is required. (GoR: A) • Ustekinumab 45 mg for patients weighing under 100 kg and 90 mg for patients weighing over 100 kg given at weeks 0 and 4 then every 12 weeks as maintenance is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) <p>Ergänzende Anmerkung: Women who are or may be pregnant should not be treated with systemic agents; The use of biologic treatments should conform to BAD guidelines; Patients on biologic therapies should be offered the opportunity to join the long term safety register BADBIR.</p>
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Lee S et al., 2012 [16].</p> <p>Biologic and nonbiologic systemic</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the comparative effectiveness of biologic systemic agents versus nonbiologic systemic agents or phototherapy, on an individual drug level, for treatment of chronic plaque psoriasis (CPP) and to determine patient and disease characteristics that modify outcomes of interest.</p>
---	---

<p>agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies were included. No quantitative analyses were performed and all data were qualitatively synthesized.</p> <p>Population: Adults with Chronic Plaque Psoriasis</p> <p>Intervention/Komparator: biologic systemic agents versus either an approved nonbiologic systemic agent or phototherapy</p> <p>Endpunkt: HRQoL, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Physician's Global Assessment (PGA) score, and patient's assessment of disease severity score (BSA), pain, infection rates</p> <p>Suchzeitraum: Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Web of Science from inception to June 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs and 4 observational studies directly compared therapies from the specified classes. An additional 5 studies provided data on the transition of patients from one therapy to another.</p>																																																									
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Effektivität:</p> <p><u>Systemic biologic agents versus systemic nonbiologic agents:</u></p> <table border="1" data-bbox="427 1106 1378 1845"> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Outcome*</th> <th>Type and Number of Studies</th> <th>Conclusion</th> <th>SOE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">Adalimumab versus methotrexate</td> <td>HRQoL</td> <td>1 RCT²³ 1 OBS²³</td> <td>Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PASI</td> <td>1 RCT²³ 1 OBS²³</td> <td>Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PGA</td> <td>1 RCT¹¹³ 1 OBS²³</td> <td>Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Patient's assessment of disease severity</td> <td>1 RCT³⁰</td> <td>Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Pain</td> <td>1 RCT³⁰</td> <td>Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>1 RCT³⁰</td> <td>Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Infection</td> <td>1 RCT¹³</td> <td>Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Etanercept versus acitretin</td> <td>PASI</td> <td>3 RCT¹⁷⁻¹⁹</td> <td>Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.</td> <td>M</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Infliximab versus methotrexate</td> <td>HRQoL</td> <td>1 RCT¹⁹</td> <td>Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PASI</td> <td>1 RCT¹⁶ 1 OBS²¹</td> <td>Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>PGA</td> <td>1 RCT¹⁶</td> <td>Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab versus methotrexate</td> <td>PGA</td> <td>1 OBS²³</td> <td>Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.</td> <td>L</td> </tr> </tbody> </table> <p>HRQoL = health related quality of life; L = low; M = moderate; OBS = observational study; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; RCT = randomized controlled trial; SOE = strength of evidence</p> <p>*Outcomes with an insufficient strength of evidence are not listed in this table.</p> <p><u>Systemic (non)biologic agents and phototherapy:</u></p> <p>No RCTs evaluated the comparative effectiveness of systemic biologic agents and phototherapy – neither NB-UVB nor PUVA – on any</p>	Comparison	Outcome*	Type and Number of Studies	Conclusion	SOE	Adalimumab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ²³ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L	PASI	1 RCT ²³ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L	PGA	1 RCT ¹¹³ 1 OBS ²³	Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L	Patient's assessment of disease severity	1 RCT ³⁰	Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.	L	Pain	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.	L	Pruritus	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.	L	Infection	1 RCT ¹³	Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.	L	Etanercept versus acitretin	PASI	3 RCT ¹⁷⁻¹⁹	Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.	M	Infliximab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ¹⁹	Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L	PASI	1 RCT ¹⁶ 1 OBS ²¹	Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L	PGA	1 RCT ¹⁶	Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L	Ustekinumab versus methotrexate	PGA	1 OBS ²³	Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L
Comparison	Outcome*	Type and Number of Studies	Conclusion	SOE																																																						
Adalimumab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ²³ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L																																																						
	PASI	1 RCT ²³ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L																																																						
	PGA	1 RCT ¹¹³ 1 OBS ²³	Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L																																																						
	Patient's assessment of disease severity	1 RCT ³⁰	Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.	L																																																						
	Pain	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.	L																																																						
	Pruritus	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.	L																																																						
	Infection	1 RCT ¹³	Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.	L																																																						
Etanercept versus acitretin	PASI	3 RCT ¹⁷⁻¹⁹	Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.	M																																																						
Infliximab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ¹⁹	Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L																																																						
	PASI	1 RCT ¹⁶ 1 OBS ²¹	Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L																																																						
	PGA	1 RCT ¹⁶	Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L																																																						
Ustekinumab versus methotrexate	PGA	1 OBS ²³	Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L																																																						

	<p>outcomes.</p> <p>Sicherheit:</p> <p><u>Systemic biologic agents and systemic nonbiologic agents or phototherapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Overall five RCTs (two good, two fair, and one poor quality) and two observational studies (both fair quality) directly compared biologics with nonbiologics and reported at least one adverse outcome of interest. ○ No trials or observational studies directly compared biologics with phototherapy in the evaluation of harms. ○ Infection rate did not differ between adalimumab and methotrexate (low strength of evidence). These data were from a single RCT conducted outside the United States in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis naïve to TNF-alpha antagonists or methotrexate. ○ There was insufficient evidence for other reported outcomes.
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In patients with CPP, there were limited data directly comparing systemic biologic agents with either systemic nonbiologic agents or with phototherapy on an individual drug level. Overall there is insufficient evidence to determine the comparative effectiveness of individual therapies, as compared with each other between the specified classes, with few exceptions. For the comparisons of adalimumab versus methotrexate, infliximab versus methotrexate, ustekinumab versus methotrexate, and etanercept versus acitretin, there is predominantly low strength of evidence favoring the individual biologic agent versus the nonbiologic agent. Additional trials directly comparing biologic systemic agents, systemic nonbiologic agents, and phototherapy are needed.</p> <p>Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prepared for Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ● Governmental funding ● Col: None of the investigators have any affiliations or financial involvement that conflicts with the material presented in this report. ● quality of included studies assessed by standardized tools: strength of evidence (risk of bias, consistency, directness, precisions) ● keine Angaben zur Schwere der Psoriasis

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 11.07.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	(Psoriasis):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 11.07.2016

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	Psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))
5	(#4) AND ("2011/07/01"[PDAT] : "2016/07/11"[PDAT])
#	Suchfrage

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.07.2016

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	Psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
5	(#4) AND ("2011/07/01"[PDAT] : "2016/07/11"[PDAT])

Literatur:

1. **Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW.** Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(2):87-109.
2. **Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Hamzavi I, Lim HW.** Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31(1):5-14.
3. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
4. **Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, et al.** Oral fumaric acid esters for psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015; (8):Cd010497. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010497.pub2/abstract>.
5. **Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, et al.** Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):9.
6. **Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI.** Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2014;150(11):1213-1220.
7. **Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al.** Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013;29 Suppl 1:S17-31.
8. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=32:guideline-psoriasis>.
9. **Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie vom 21.05. 2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 22.07.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/645/>.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Apremilast vom 6. August 2015 [online]. Berlin

(GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 27.11.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2381/>.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung: Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad vom 20.Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA 2010. [Zugriff: 08.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1303/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_AB.pdf; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1127/>.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vVom 13.03. 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 22.07.2016]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/645/>, Zugriff am 18.03.2015.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlußbericht N04-04 [online]. 21.12.2006. Köln (GER): IQWiG; 2005. [Zugriff: 22.07.2016]. (IQWiG-Berichte Jahr 2006; Band 14). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Secukinumab - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag 15-20 [online]. 28.08.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 08.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 322). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
16. **Lee S, Coleman CI, Limone B, Kaur R, White CM, Kluger J, et al.** Biologic and nonbiologic systemic agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis [online]. 2012. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. [Zugriff: 08.07.2016].
17. **Lin VW, Ringold S, Devine EB.** Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. Arch Dermatol 2012;148(12):1403-1410.
18. **Liu Y, Gong JP, Li WF.** Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. Chin Med Sci J 2014;29(3):131-138.
19. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. Clin Exp Dermatol 2014;39(6):696-707.

20. **Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.** Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-2648.
21. **National Clinical Guideline Centre, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis [online]. 10/2012. London (GBR): Royal College of Physicians; 2012. [Zugriff: 08.07.2016]. (NICE Clinical Guidelines; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
22. **Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian Psoriasis Guidelines C.** Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg* 2011;15(4):210-219.
23. **Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, et al.** Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 3:1-10.
24. **Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Aractingi S, et al.** Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 2:2-11.
25. **Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS.** Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012;166(1):179-188.
26. **Sanchez-Regana M, Aldunce Soto MJ, Belinchon Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez RF, Carrascosa Carrillo JM, et al.** Evidence-based guidelines of the spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(10):923-934.
27. **Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A.** Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170(2):274-303.
28. **Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC.** Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. *J Am Acad Dermatol* 2016.
29. **Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al.** Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2016;96(4):453-458.

Anhang

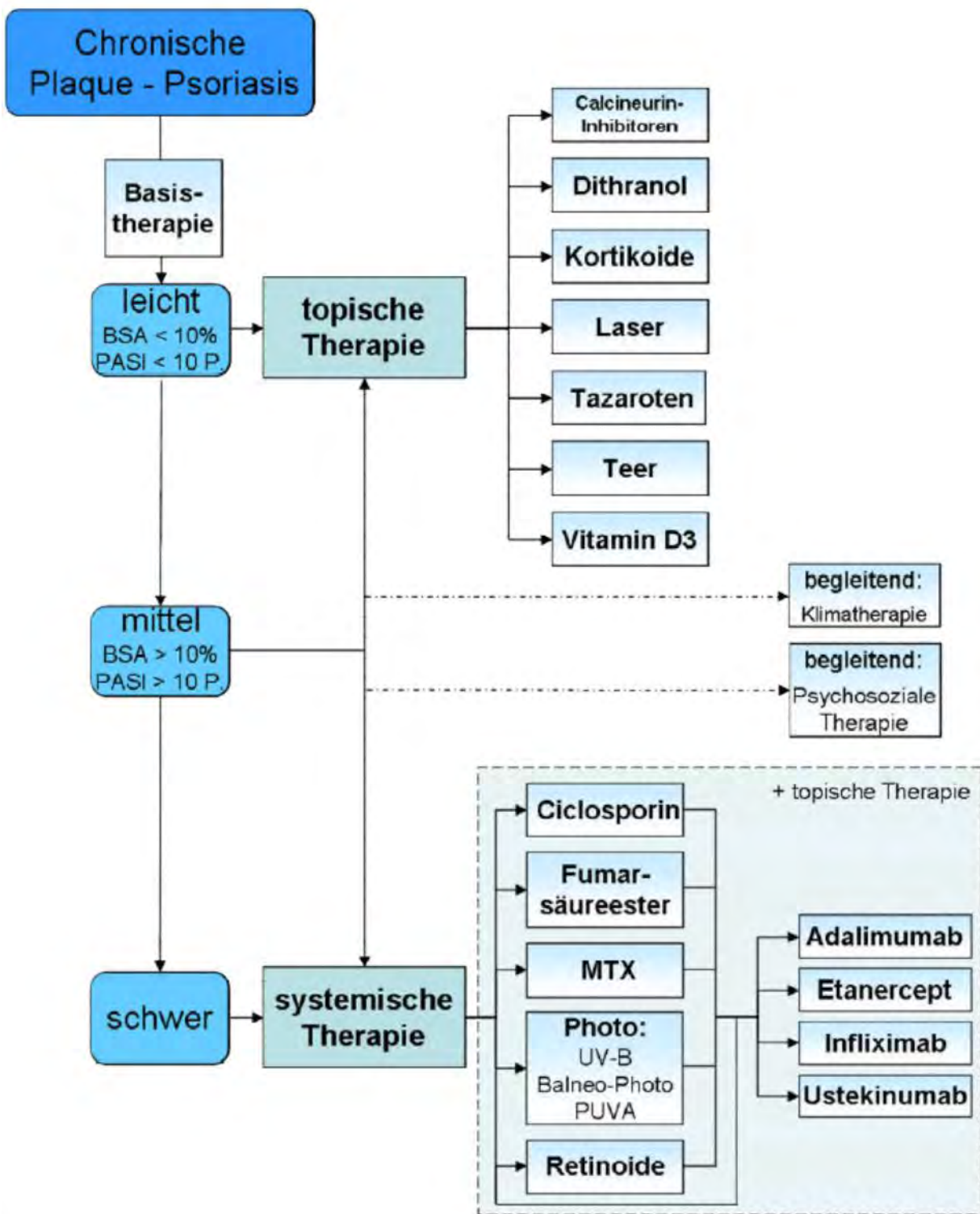


Abbildung 2: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Plaque-Psoriasis (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)

Abbildung 1: aus Nast A et al., 2011

Tabelle 1: Studiencharakteristika aus Correr C et al., 2013

Table 1

Details of trials.

Trials	Study			n	Patients Inclusion criteria	Intervention	Drug Dosage
	Year	Jadad					
Asahina 17	2010	4		169	Diagnosis ≥ 6 months; stable 2 months; PASI ≥ 12 ou BSA ≥ 10	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
CHAMPION 24,26,27				271	BSA $\geq 10\%$; PASI score ≥ 10	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
Genovese 18	2007	4		100	≥ 18 years; ≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender or painful joints	Adalimumab	40mg EOW – 16 week
Gordon 19	2006	4		148	≥ 18 years; diagnosis ≥ 12 months; BSA $\geq 5\%$;	Adalimumab	40mg EOW – 16 week
REACH 21		4		72	Chronic plaque psoriasis on the hands and/ or feet with PGA ≥ 3	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
REVEAL 20,22,23,25		5		1,212	Psoriasis ≥ 6 months, Plaque psoriasis; BSA $\geq 10\%$; PASI score ≥ 12	Adalimumab	80mg e posterior 40mg EOW – 16 week
Ellis 28, 29	2001	3		229	Diagnosis ≥ 12 months; BSA ≥ 10 ; candidates to systemic therapy	Alefacept	0,075mg/kg/week (average weight 96,7kg) – 12 week
Krueger 30,1,32,33	2002	4		553	Diagnosis ≥ 6 months; BSA ≥ 10 ; CD4+ normal; ≥ 16 years	Alefacept	7,5mg/week – 12 week
Ortonne 34,36,37	2003	4		507	PGA score mild to moderate (17%) and moderate to severe (83%); Plaque psoriasis; BSA $\geq 10\%$; PASI score ≥ 12	Alefacept	10mg/week – 24 week
Mease 35	2006	4		180	≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints	Alefacept + metotrexato	15mg/week
Kimball 36,39	2008	3		180	Diagnosis ≥ 6 months; 2 months stable; PASI ≥ 12 ; BSA ≥ 10 ; PGA moderate	Briakinumab	200mg EOW 12 week
Ortonne 40	2007	3		176	Plaque psoriasis; BSA $\geq 10\%$; PASI score ≥ 12	Certolizumab	200mg EOW 12 week
CLEAR 41,47,51		4		793	Psoriasis ≥ 6 months, Plaque psoriasis; BSA $\geq 10\%$; PASI score ≥ 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Gordon 42,45,46	2003	4		556	18-75 years; diagnosis ≥ 6 months; BSA ≥ 10 ; PASI ≥ 12 ; use systemic therapy	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Lebwohl 43	2003	5		597	18-75 years; diagnosis ≥ 6 months; 3 months stable; BSA ≥ 10 ; PASI ≥ 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Leonardi 44	2005	4		498	PASI ≥ 12 ; BSA $\geq 10\%$; diagnosis ≥ 6 months; stable for 3 months	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Papp 48	2001	3		145	Psoriasis ≥ 6 months, plaque psoriasis; BSA $\geq 10\%$; PASI score ≥ 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Papp 49	2006	4		686	Psoriasis ≥ 6 months, plaque psoriasis; BSA $\geq 10\%$; PASI score ≥ 12	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Papp 50	2007	4		107	Moderate to severe PSA – one of five subtypes and classified as ACR functional class 1, 2 or 3	Efalizumab	1mg/kg/week – 12 week
Gottlieb 52	2003	4		112	≥ 18 years; plaque psoriasis stable; BSA $\geq 10\%$; use systemic therapy	Etanercept	25mg TW – 24 week
Leonardi 54	2003	3		672	≥ 18 years; PASI ≥ 10 ; BSA $\geq 10\%$; candidates to phototherapy or systemic therapy	Etanercept	25mg W, 25mg TW, 50mg TW – 12 week
Mease 55	2000	5		60	≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender or painful joints	Etanercept	25mg TW – 12 week
Mease 56,57	2004	4		205	PSA with at least 3 swollen and 3 tender joints; plaque psoriasis with a qualifying target lesion (at least 2cm in diameter)	Etanercept	25mg TW – 12 week

(continues)

Table 1 (continued)

Trials	Study			Patients Inclusion criteria	Intervention	Drug Dosage
	Year	Jadad	n			
Paller ^{58,59}	2008	4	211	Plaque psoriasis; static PGA at least 3; BSA \geq 10%	Etanercept	0,8mg/kg/week – 12 week
Papp ^{63,60}	2005	5	583	Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 10	Etanercept	25mg TW, 50mg TW – 12 week
Siegfried ⁶²	2010	3	138	Plaque psoriasis; PGA \geq 3; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Etanercept	50mg OW – 12 week
Tyring ⁶³	2006	5	618	PASI score \geq 10; BSA \geq 10%; candidates to phototherapy or systemic therapy	Etanercept	50mg TW – 12 week
van der Kerkhof ⁶⁴	2008	4	142	Plaque psoriasis; BSA 6-10%; PASI score \geq 10	Etanercept	50mg OW – 12 week
Bissonnette ⁷⁰	2011	5	24	\geq 18 years; palmoplantar psoriasis	Infliximab	5mg/kg/week – 14 week
Chaudari ^{71,74}	2001	4	33	Plaque psoriasis; diagnosis \geq 6months; BSA \geq 5%	Infliximab	5mg/kg/week – 6 week
EXPRESS I ^{82,83,84,85,86}		5	378	Psoriasis \geq 6 months, plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Infliximab	5mg/kg/week – 10 week
EXPRESS II ^{72,80,81}		5	835	Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Infliximab	3mg/kg/week, 5mg/kg/week – 10 week
Gottlieb ⁷⁵	2004	5	249	\geq 18years; diagnosis \geq 6 months; PASI \geq 12; BSA \geq 10%; candidates to phototherapy or systemic therapy	Infliximab	3mg/kg/week, 5mg/kg/week – 10 week
IMPACT I ^{68,69,70}		4	104	Diagnosis \geq 6 months; peripheral polyarthrits active, morning stiffness \geq 15 min, negative rheumatoid factor, tuberculosis negative	Infliximab	5mg/kg/week – 16 week
IMPACT II ^{67,73,76,77,79,81,89}		4	200	Diagnosis \geq 6 months; swelling of the tendon or joints by at least 5; CRP \geq 15mg/L	Infliximab	3mg/kg/week, 5mg/kg/week – 10 week
Torii ⁹²	2010	4	54	Plaque psoriasis; BSA \geq 10%; PASI score \geq 12	Infliximab	5mg/kg/week – 10 week
Kavanaugh ^{75,76}	2009	4	405	Active psoriasis; 3 swollen and painful joints, rheumatoid factor negative, at least one type of psoriasis and plaque psoriasis than 2cm in diameter	Golimumab	50mg EOW – 16 week
Gottlieb ⁹⁰	2009	5	146	\geq 18 years; psoriatic arthritis; \geq 3 swollen joints and \geq 3 tender or painful joints; CRP \geq 15mg/L; diagnosis \geq 6 months; plaque psoriasis \geq 2cm	Ustekinumab	90mg week 0, 4 and every 12 week
PHOENIX I ^{92,93,94,95,98}		5	766	Psoriasis \geq 6 months, PASI score \geq 12, BSA \geq 10%, candidates to phototherapy or systemic therapy	Ustekinumab	45mg, 90mg week 0, 4 and every 12 week
PHOENIX II ^{91,96,95}		4	1,230	BSA \geq 10%; PASI score \geq 10	Ustekinumab	45mg, 90mg week 0, 4 and every 12 week

ACR: American College of Rheumatology; BSA: body surface area; CRP: C-reactive protein; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; PSA: psoriatic arthritis.

Tabelle 2: aus EDF, 2015: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

Strength	Wording	Symbols	Implications
<u>Strong</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We recommend ..."	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We suggest ..."	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
<u>No</u> recommendation with respect to an intervention	"We cannot make a recommendation with respect to ..."	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We suggest not (using) ..."	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We recommend not (using) ..."	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

Appendix 1. Levels of Evidence (US Preventive Service Task Force)

Level of Evidence	Type of study
I	Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial.
II-1	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.
II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group.
II-3	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies and case reports, or reports of expert committees.
IV	Evidence deemed inadequate because of methodological problems (for example, sample size, length of follow-up, conflicting evidence).

Source: Harris et al.⁶³

Grade of Recommendation and Quality of Evidence for Treatment with Biologic Agents for Psoriasis in Difficult-to-Treat Sites

Grade of Recommendation	Definition
A	Strongly recommended (good evidence that the intervention is effective and that the benefits substantially outweigh harms)
B	Recommended (at least fair evidence that the intervention is effective and the benefits outweigh harms)
C	No Recommendation (at least fair evidence that the intervention is effective, but concludes that the balance of benefits and harms is too close to justify a general recommendation)
D	Not recommended (at least fair evidence that the intervention is ineffective or that harms outweigh benefits)
E	Insufficient Evidence to Make a Recommendation (evidence that the intervention is effective is lacking, of poor quality, or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined)

Abbildung 2: aus Sánchez-Regaña M et al., (2014) [27]

Table 1. Modified SIGN System Used by the Evidence and Recommendations Committees

<i>Levels of Evidence</i>	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)
4	Expert opinion
<i>Grades of Recommendation</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 1-, 2-, or 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4 or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Abbildung 3: aus Papp K et al., 2011 [23]

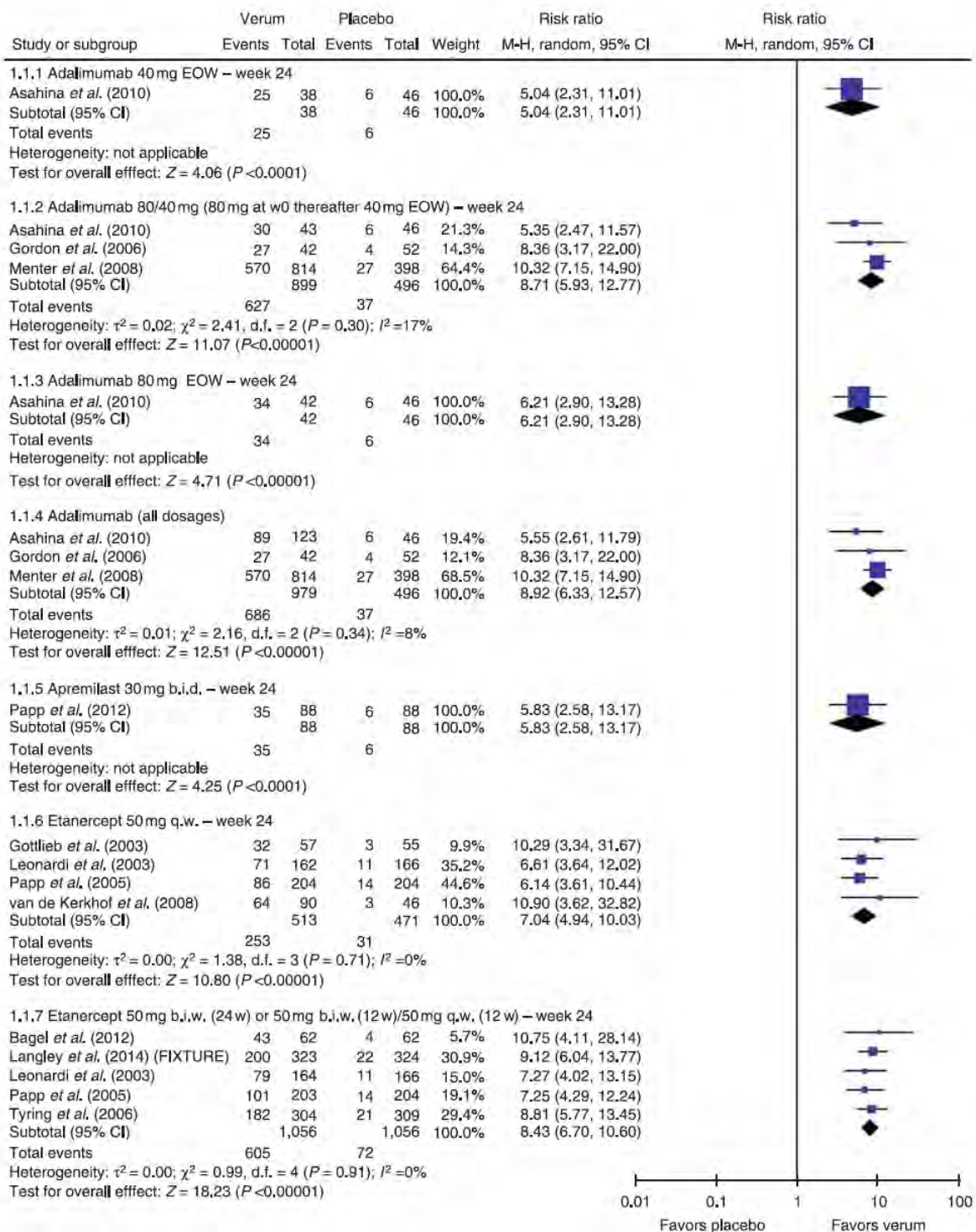


Figure 2 aus Nast A *et al.*, 2015 [20]; Fortsetzung auf nächster Seite

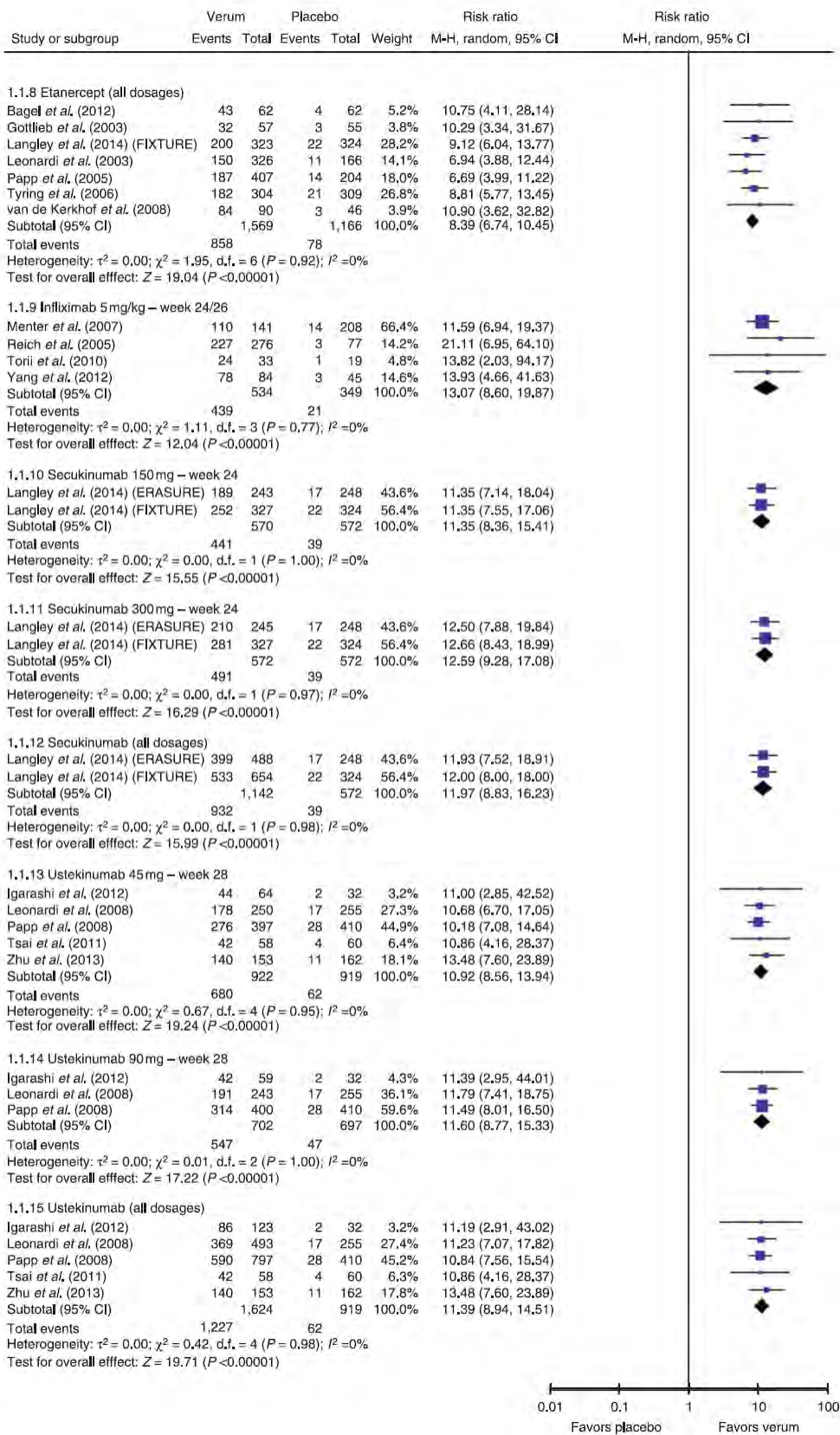


Figure 2. Forest plot: Verum versus placebo—PASI 75 at weeks 24–28. CI, confidence interval; b.i.d., twice daily; b.i.w., twice weekly; EOW, every other week; PASI, psoriasis area and severity index; q.w., once weekly; w, week.

Figure 2 aus Nast A et al., 2015 [20]

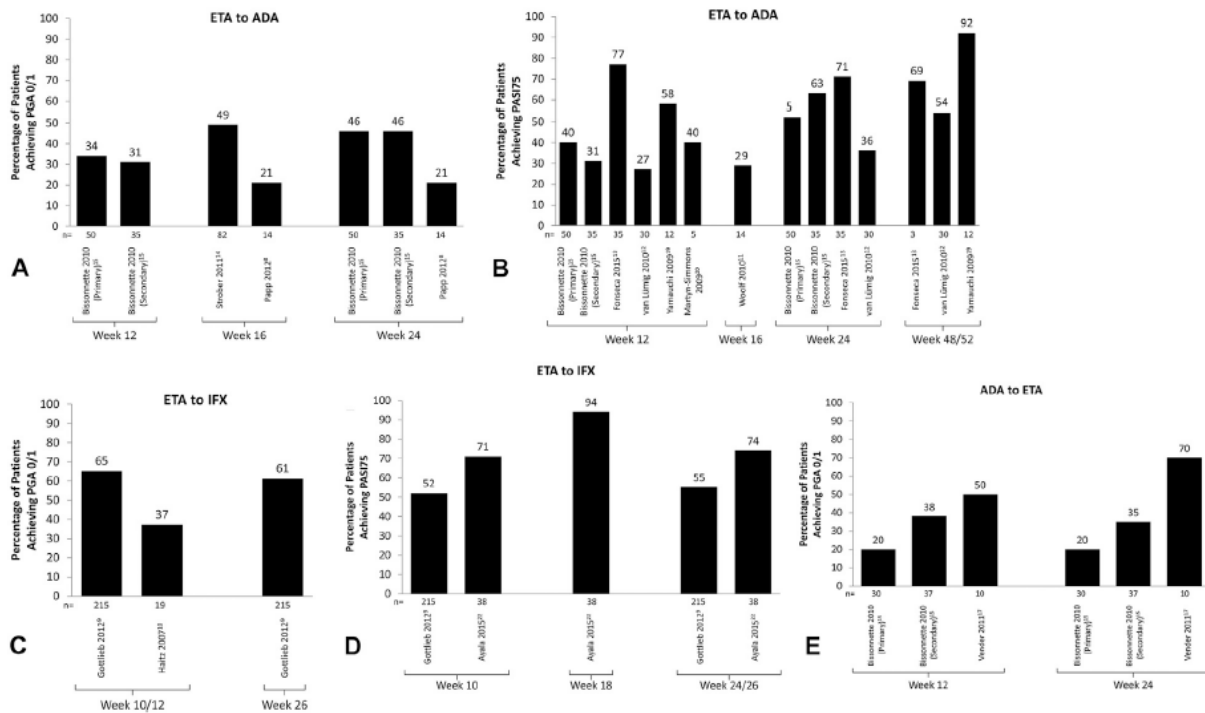


Fig 1. Percentage of patients achieving Physician Global Assessment (PGA) score 0/1 or 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index score (PASI75) by type of treatment switch with 3 or more included studies. Achievement of: PGA score 0/1 in patients switching from etanercept (ETA) to adalimumab (ADA) (A), PASI75 in patients switching from ETA to ADA (B), PGA score 0/1 in patients switching from ETA to infliximab (IFX) (C), PASI75 in patients switching from ETA to IFX (D), and PGA score 0/1 in patients switching from ADA to ETA (E).

Figure 1 aus Yamauchi et al. 2016