



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

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

Dimethylfumarat

Vom 16. März 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Skilarence®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten.....	8
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
1.	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
2.	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	18
3.	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
4.	Therapiekosten.....	19
6.	Anhang 21	
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B.	Bewertungsverfahren.....	25
1.	Bewertungsgrundlagen.....	25
2.	Bewertungsentscheidung	25

2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2	Nutzenbewertung	25
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	25
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
2.2.4	Therapiekosten.....	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	34
5.2	Stellungnahme der AkdÄ.....	66
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	81
5.4	Stellungnahme der Biogen GmbH	88
5.5	Stellungnahme der Janssen Cilag GmbH	95
5.6	Stellungnahme der Novartis GmbH	101
5.7	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	105
5.8	Stellungnahme Dr. Hartmann	116
5.9	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 131	
5.10	Stellungnahme des BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	136
5.11	Stellungnahme der Leo Pharma GmbH.....	144
5.12	Stellungnahme Professor Augustin.....	149
D.	Anlagen	160
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	160
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	174

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 und 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels Skilarence® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat ist der 1. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 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 Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat 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 Dimethylfumarat (Skilarence®) gemäß Fachinformation

Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Patientenpopulation B

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA² (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 Secukinumab oder Ustekinumab

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

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

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

² Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

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. A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Brodalumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Guselkumab, Ixekizumab, Methotrexat und Secukinumab zugelassen.
- B) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.
- zu 2. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 17. August 2017.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 17. August 2017.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Brodalumab vom 1. März 2018.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
- A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Brodalumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Ixekizumab, Methotrexat sowie Secukinumab vor. Guselkumab befindet sich derzeit im Nutzenbewertungsverfahren, sodass beurteilbare Evidenz

noch aussteht. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Empfehlungen aus den Leitlinien sehen übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie vor, weshalb sowohl der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab als auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab nach Bewertung des derzeitigen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie benannt werden. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab hingegen erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis einer vergleichenden Studie in dieser Therapiesituation einen Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich. Zudem ist Secukinumab seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar, sodass davon auszugehen ist, dass sich dieser Wirkstoff im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Aus diesen Gründen ist auch der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Analog wurde zwar auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet, jedoch wurde der Wirkstoff Ixekizumab erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt. Die Interleukin-Antagonisten Brodalumab und Guselkumab, die erst seit kurzem auf dem deutschen Markt verfügbar sind, konnten sich ebenfalls im deutschen Versorgungsalltag noch nicht etablieren.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie Secukinumab 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 Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Durchführung der oralen PUVA-Therapie ist die Anwendung eines Psoralen-Derivates erforderlich. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war in Deutschland das Psoralen-Derivat Methoxsalen verfügbar (Meladinine® Tabletten). Seit 15. September 2017 sind jedoch alle Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertrieb gemeldet. Da derzeit keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich sind, steht die orale PUVA-Therapie derzeit nicht zur Verfügung.

B) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin,

Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab ist seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar und erhielt zudem im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 27. November 2015) für das Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B einen Zusatznutzen, sodass davon auszugehen ist, dass sich Secukinumab im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast ist zwar auch bereits seit Januar 2015 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, jedoch konnte für diesen Wirkstoff im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden (Beschluss vom 6. August 2015). Der therapeutische Stellenwert der Interleukin-Antagonisten Brodalumab, Guselkumab und Ixekizumab lässt sich hingegen derzeit noch nicht abschließend beurteilen, da diese Wirkstoffe erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung stehen.

Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Secukinumab sowie Ustekinumab.

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 Dimethylfumarat wie folgt bewertet:

Patientenpopulation A

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation A keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat abgeleitet werden können.

Der pharmazeutische Unternehmer identifizierte zwar die Studie BRIDGE zum Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumarsäureester, zog diese jedoch aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens heran. Hintergrund dafür ist, dass im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung zur Bewertung eines Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet wird.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenpopulation B

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation B keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 für Patientenpopulation A auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015³. Die Patientenzahlen für Patientenpopulation B beziehen sich auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast 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 Skilarence® (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Summary for the public/human/002157/WC500231110.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002157/WC500231110.pdf)

Für die Anwendung von Skilarence® liegt ein behördlich vorgeschriebenes Schulungsmaterial vor: „Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Patientenüberwachung im Zusammenhang mit der Verordnung von Skilarence®“. Dieses Schulungsmaterial soll medizinisches Fachpersonal über das Risiko ernster Infektionen, hauptsächlich opportunistischer Infektionen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), informieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

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

Behandlungsdauer:

³ Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

⁴ Beschluss vom 6. August 2015 zu Apremilast.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dimethylfumarat	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12

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 zu Grunde 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 in der Regel 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 kg⁵, 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.

Die empfohlene Dosis von Dimethylfumarat zur Behandlung der Plaque-Psoriasis sieht zunächst eine wöchentliche Dosissteigerung vor. In der ersten Therapiewoche wird eine Dosis von 30 mg Dimethylfumarat einmal täglich empfohlen, in der zweiten Woche wird die Dosis

⁵ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

auf 60 mg pro Tag (2 x 30 mg) und in der dritten Woche auf 90 mg pro Tag (3 x 30 mg) erhöht. Ab der vierten Behandlungswoche erfolgt eine Dosisgabe von 120 mg pro Tag (1 x 120 mg). Diese Dosis wird dann in den folgenden fünf Wochen pro Woche um jeweils 120 mg pro Tag weiter erhöht. Die maximale Tagesdosis beträgt 720 mg (3 x 2 x 120 mg pro Tag). Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten drei 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 körperlsgewichtsabhängig dosiert. Gemäß Fachinformation wird eine Tagesdosis von 2,5 – 5 mg/kg Körpergewicht 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.

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.

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg Körpergewicht 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle 12 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat	120 mg	120 – 720 mg	180 Tab	365 – 2190 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ⁶	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 ⁷
Methotrexat	7,5 – 15 mg	7,5 – 30 mg/Woche	30 Tab	52 – 104 Tab
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP/FS	26 FP/FS
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; KG: Körpergewicht; Tab: Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dimethylfumarat 120 mg	511,65 €	482,16 € [1,77 € ⁸ , 27,72 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ⁸ , 75,89 € ⁹]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € ¹⁰	96,58 € [1,77 € ⁸ , 7,50 € ⁹]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € ¹⁰	185,16 € [1,77 € ⁸ , 15,11 € ⁹]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € ¹⁰	363,51 € [1,77 € ⁸ , 30,43 € ⁹]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁰	29,88 € [1,77 € ⁸ , 1,77 € ⁹]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁰	52,00 € [1,77 € ⁸ , 3,68 € ⁹]

⁶ Das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm® besteht aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

⁷ Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁰ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 € ⁸ , 295,49 € ⁹]
Infliximab	3.506,19 €	3.335,59 € [1,77 € ⁸ , 168,83 € ⁹]
Ustekinumab	5.021,41 €	4.736,14 € [1,77 € ⁸ , 283,50 € ⁹]
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

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.

Für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Dimethylfumarat, Secukinumab und Ustekinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹¹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

¹¹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹²	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹³	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die

¹² Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹³ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 12. Juli 2017, eingegangen am 12. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. August 2017 statt.

Am 27. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 und 3 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. September 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 Dimethylfumarat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2018 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2018 28. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

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 – Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis)

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 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 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat gemäß dem Beschluss vom 16.10.2014 (Datum des vorangegangenen Beschlusses) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dimethylfumarat

Beschluss vom: 16. März 2018
In Kraft getreten am: 16. März 2018
BAnz AT 05.04.2018 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.06.2017):

Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA¹ (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 Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientenpopulation A

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

Patientenpopulation B

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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

Patientenpopulation A

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen:

ca. 19.800 – 137.300 Patienten

Patientenpopulation B

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt:

ca. 32.400 – 97.100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skilarence® (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Summary for the public/human/002157/WC500231110.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002157/WC500231110.pdf)

Für die Anwendung von Skilarence® liegt ein behördlich vorgeschriebenes Schulungsmaterial vor: „Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Patientenüberwachung im Zusammenhang mit der Verordnung von Skilarence®“. Dieses Schulungsmaterial soll medizinisches Fachpersonal über das Risiko ernster Infektionen, hauptsächlich opportunistischer Infektionen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), informieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dimethylfumarat	977,71 – 5.866,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fumarsäureester	997,40 – 5.984,39 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dimethylfumarat	977,71 – 5.866,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21.381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.561,69 €
Infliximab	17.345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.525,66 €
Ustekinumab	20.365,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20.423,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2018

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)
Dimethylfumarat
(neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis)

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAZ AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat gemäß dem Beschluss vom 16.10.2014 (Datum des vorangegangenen Beschlusses) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Dimethylfumarat

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):

Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

– Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA¹ (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 Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientenpopulation A

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

Patientenpopulation B

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

¹ Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.



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

Patientenpopulation A

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen:

ca. 19 800 bis 137 300 Patienten

Patientenpopulation B

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt:

ca. 32 400 bis 97 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skilarence® (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002157/WC500231110.pdf

Für die Anwendung von Skilarence® liegt ein behördlich vorgeschriebenes Schulungsmaterial vor: „Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Patientenüberwachung im Zusammenhang mit der Verordnung von Skilarence®“. Dieses Schulungsmaterial soll medizinisches Fachpersonal über das Risiko ernster Infektionen, hauptsächlich opportunistischer Infektionen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), informieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dimethylfumarat	977,71 – 5 866,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Fumarsäureester	997,40 – 5 984,39 €
Ciclosporin	2 653,62 – 5 008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dimethylfumarat	977,71 – 5 866,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21 561,69 €
Infliximab	17 345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17 525,66 €
Ustekinumab	20 365,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20 423,40 €
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. September 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Dimethylfumarat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis vulgaris)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis vulgaris)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dimethylfumarat
- **Handelsname:** Skilarence®
- **Therapeutisches Gebiet:** Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Almirall Hermal GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-316)

- **Modul 1 (545,0 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2108/2017-09-27_Modul1_Dimethylfumarat.pdf)
- **Modul 2 (484,5 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2109/2017-09-27_Modul2_Dimethylfumarat.pdf)
- **Modul 3A (1,6 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2110/2017-09-27-Modul3A_Dimethylfumarat.pdf)
- **Modul 4A (2,0 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2111/2017-09-27_Modul4A_Dimethylfumarat.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/317/>

02.01.2018

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dimethylfumarat (Skilarence®)

Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1. die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

2. die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale 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 oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: August 2017

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)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (366,1 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2112/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dimethylfumarat_D-316.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2018
- Mündliche Anhörung: 05.02.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2018 [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/>) 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)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2018** 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?subject=Stellungnahme%20-%20Dimethylfumarat%20-%202017-10-01-D-316>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dimethylfumarat - 2017-10-01-D-316*). 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 05.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2018 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 März 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.02.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 29.01.2018

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
Almirall Hermal GmbH	23.01.2018
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	23.01.2018
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	16.01.2018
Biogen GmbH	19.01.2018
Janssen-Cilag GmbH	19.01.2018
Novartis Pharma GmbH	22.01.2018
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.01.2018
OTA Dr. Ralf Hartmann, Klinischer Direktor Hautabteilung BwKrhs Berlin	22.01.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2018
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	23.01.2018
LEO Pharma GmbH	23.01.2018
Prof. Augustin - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und PsoNet e.V.	23.01.2018

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
Almirall Hermal GmbH						
Dorn, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Diemert, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ocker, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sickold, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Biogen GmbH						
Dichter, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Plesnila-Frank, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Gruppe, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Mensch, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Stelzner, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Reinhardt, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
OTA Dr. Ralf Hartmann, Klinischer Direktor Hautabteilung BwKrhs Berlin						
Hartmann, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Melchior, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Anders, Hr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Augustin - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und PsoNet e.V.						
Augustin, 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 Almirall Hermal GmbH

Datum	23.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Skilarence®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dimethylfumarat/Skilarence® ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen [1]. Almirall Hermal reichte am 27.09.2017 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für die durch den G-BA festgelegten Teilanwendungsgebiete ein: A. „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.“ B. „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.“ Die Einreichung des Dossiers erfolgte unter dem Vorbehalt einer abschließenden Klärung der Dossierpflicht für das Arzneimittel Skilarence® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 02.01.2018 veröffentlicht. Zu folgenden allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung nimmt Almirall Hermal Stellung: 1) Beurteilung der Dossierpflicht von Dimethylfumarat/Skilarence®	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2) Gleichwertigkeit der aufgelisteten zweckmäßigen Vergleichstherapien für das Teilanwendungsgebiet A 3) Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B 4) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
1) Beurteilung der Dossierpflicht von Dimethylfumarat/ Skilarence® Almirall ist weiterhin der Auffassung, dass für Skilarence® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat („DMF“) keine Dossierpflicht besteht, mithin das Arzneimittel nicht der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegt. Hierfür sind zusammengefasst folgende Gründe maßgebend: - Der G-BA hat im Verfahren über das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff DMF eine AMNOG-Pflicht im Wesentlichen mit dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 30. Januar 2014 über die Erteilung der Zulassung für das Arzneimittel Tecfidera® begründet. Dass DMF ein neuer Wirkstoff ist, welcher der Nutzenbewertung unterliegt, lässt sich aus dem Durchführungsbeschluss jedoch nicht schlussfolgern. Außerdem ist der für Tecfidera® ursprünglich von der EMA verliehene New Active Substance Status in einer Post-Opinion-Note revidiert worden. - In sozialrechtlicher Hinsicht behandelt der G-BA die Fumarsäureester unterschiedslos, indem er Fumarsäureester	Der Wirkstoff Dimethylfumarat (DMF) ist als Bestandteil des Wirkstoffgemisches aus verschiedenen Estern und Salzen der Fumarsäure im Arzneimittel Fumaderm® enthalten, nämlich als Gemisch aus Dimethylfumarat und Kalzium-, Magnesium- und Zinkmonoethylfumarat. Der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 30.01.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Tecfidera - Dimethylfumarat" äußert sich zu der Fragestellung, ob die wirksamen Bestandteile von „Tecfidera“ und „Fumaderm“ als ein und derselbe Wirkstoff gelten und kommt zu dem Schluss, dass es sich bei MEF und DMF um zwei eigenständige Wirkstoffe und nicht um ein- und denselben Wirkstoff handele, da sie nicht über die gleiche Wirkungskomponente verfügen. Daher wird die Auffassung vertreten, dass sich Tecfidera, das DMF enthält, von Fumaderm, das aus DMF und MEF-Salzen besteht, unterscheide. Somit sind im Rahmen der Bewertung des G-BA die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Fumaderm® (Gemisch das aus DMF und Ethylfumarat-Calciumsalz, Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz (Monoethylfumarat-Salze – MEF-Salze)) und Tecfidera® (Dimethylfumarat) nicht als derselbe Wirkstoff anzusehen und das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat ist

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ohne weitere Unterscheidung als zweckmäßige Vergleichstherapie festsetzt. - DMF ist kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 2 Abs. 1 AM-NutzenV, da seine Wirkungen seit mehr als 10 Jahren in der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannt sind. Dementsprechend ergibt sich die Verschreibungspflicht für DMF seit dem 21. Dezember 2005 nicht mehr aus § 48 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 AMG, sondern aus der gem. § 48 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 i.V.m. Abs. 2 AMG erlassenen Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln. - Es gibt zwischenzeitlich hinreichend wissenschaftliche Belege dafür, dass die Wirkung der unterschiedlichen Fumarsäureester in Fumaderm® maßgeblich auf den Bestandteil DMF und dessen Metaboliten zurückgeht. - Das Herauslösen eines bekannten Wirkstoffes aus einem Wirkstoffgemisch mit dem Ziel, den Wirkstoff in der gleichen Indikation wie das Wirkstoffgemisch auf den Markt zu bringen, löst im Umkehrschluss zu § 2 Abs. 1 S. 3 Nr. 1, 5. Kapitel, VerFO G-BA keine Pflicht zur frühen Nutzenbewertung aus. - Eine Nutzenbewertung als bekannter Wirkstoff kommt auch nicht auf der Grundlage des § 35a Abs. 6 SGB V in Betracht, weil DMF nicht für ein neues Anwendungsgebiet zugelassen wird (§ 16 Abs. 1 S. 2 VerFO G-BA, 5. Kapitel). Darüber hinaus ist auch kein Aufruf als bekannter Wirkstoff erfolgt.	unter Berücksichtigung des spezifischen Regelungskontextes der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zuzuordnen. Daher hat der G-BA den Wirkstoff Dimethylfumarat mit der Durchführung der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tecfidera® als neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V eingestuft und dies durch Beschluss über die Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tecfidera® (Dimethylfumarat) nach § 35a Abs. 3 SGB V vom 16. Oktober 2014 mit Geltungswirkung für die Zukunft festgestellt. Folglich unterliegt auch ein neues Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (hier zur Behandlung der Plaque-Psoriasis) der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Das Arzneimittel Skilarence® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat zur Behandlung der Plaque-Psoriasis fällt unter den § 1 Abs. 2 Nr. 3 des 5. Kapitels VerFO des G-BA.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. DMF ist als Bestandteil des Wirkstoffgemisches aus verschiedenen Estern der Fumarsäure im Arzneimittel Fumaderm® enthalten, nämlich ein Gemisch aus Dimethylfumarat und Kalzium-, Magnesium- und Zink-Monoethylfumarat (MEF)¹. Das Arzneimittel Fumaderm® wird seit Jahrzehnten in der Bundesrepublik Deutschland vertrieben. Der Wirkstoff DMF ist bereits seit 1994 als Bestandteil des Fertigarzneimittels Fumaderm® auf dem deutschen Markt und in der Versorgung etabliert. a) Der G-BA hat seine Entscheidung, DMF sei gleichwohl ein neuer Wirkstoff, auf die bereits erfolgte Nutzenbewertung für den Wirkstoff DMF im Arzneimittel Tecfidera® vom 16. Oktober 2014 gestützt [2]. Dieser Beschluss wurde wiederum auf den Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 30. Januar 2014 über die Erteilung der Zulassung für das Arzneimittel Tecfidera® getroffen [3]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel ist im Zulassungsverfahren für Tecfidera® zu dem Schluss gelangt, dass es sich bei DMF und MEF um zwei eigenständige Wirkstoffe und nicht um ein- und denselben Wirkstoff handele, da sie nicht über die gleichen Wirkungskomponenten verfügten. In der vom G-BA zitierten Passage des Durchführungsbeschluss heißt es wörtlich: <i>„Der Ausschuss für Humanarzneimittel ist zu dem Schluss gelangt, dass es sich bei MEF und DMF um zwei eigenständige Wirkstoffe und nicht um ein- und denselben Wirkstoff handelt, da sie nicht</i>	

¹ Monoethylfumarat ist ein Synonym für Ethylhydrogenfumarat, diese Bezeichnung wird in der Fachinformation zu Fumaderm® verwendet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>über die gleiche Wirkungskomponente verfügen. Daher wird die Auffassung vertreten, dass sich Tecfidera, das DMF enthält, von Fumaderm, dem anderen, bereits zugelassenen Arzneimittel, das aus DMF und MEF-Salzen besteht, unterscheidet.“</i> Dass DMF ein neuer Wirkstoff ist, welcher der Nutzenbewertung unterliegt, lässt sich aus der zitierten Passage des Durchführungsbeschlusses allerdings nicht schlussfolgern. Denn der Durchführungsbeschluss trifft zu der Frage, ob DMF ein neuer oder bekannter Wirkstoff ist, keine Aussage. Er hält lediglich fest, dass es sich bei DMF und MEF-Salzen um zwei eigenständige Wirkstoffe handelt. Die Frage, ob es sich bei DMF arzneimittelrechtlich um einen neuen Wirkstoff handelt, wurde im EPAR zu Tecfidera® unter dem Aspekt erörtert, ob für Tecfidera® ein „New Active Substance“ („NAS“)-Status vergeben werden soll. Der Ausschuss für Humanarzneimittel („CHMP“) ist in seiner Prüfung zu dem Ergebnis gelangt, dass MEF und DMF unterschiedliche aktive Substanzen seien. Dafür nennt der CHMP drei Gründe: • MEF und DMF seien verschiedene Ester der Fumarsäure. • Fumarsäure selbst sei keine aktive Substanz. Nicht-klinische und klinische Daten hätten gezeigt, dass MEF zur Behandlung der Psoriasis pharmakologisch aktiv sei und die aus der Fumarsäure abgeleiteten	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ester MEF und DMF daher jeweils eigene aktive Substanzen seien. Die Ester MEF und DMF würden sich hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften voneinander unterscheiden und im lebenden Organismus nicht denselben Stoffwechselfad verfolgen. (vgl. EPAR zu Tecfidera® vom 26. November 2013, S. 120 [4]) Aus dieser Beurteilung hat der CHMP zunächst geschlussfolgert, dass für Tecfidera® ein NAS-Status zu vergeben sei. Allerdings hat der CHMP diese Entscheidung in einer Post-Opinion-Note revidiert. In der Post-Opinion-Note heißt es: <i>„In view of this evolution of regulatory considerations, as reflected in recital of the Commission Decision, the final statement in the CHMP opinion that “the active substance of Tecfidera, dimethyl fumarate, is a new active substance” is obsolete.”</i> (vgl. EPAR zu Tecfidera® vom 26. November 2013, S. 126 „Post-Opinion-Note“ – Hervorhebung durch Almirall) Der CHMP hat damit also seine ursprüngliche Beurteilung, dass es sich bei DMF in Tecfidera® um eine New Active Substance handelt, nach weiteren Beratungen revidiert.	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Damit entfällt auch die arzneimittelrechtliche Grundlage, DMF als neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a SGB V anzusehen. b) In den Durchführungsbeschlüssen der Europäischen Kommission zur Zulassung von Arzneimitteln im zentralen Zulassungsverfahren wird regelmäßig unter Ziff. 3 vermerkt, ob der zugelassene Wirkstoff als ein neuer Wirkstoff angesehen wird. In Übereinstimmung mit der Beurteilung zu Tecfidera® in der Post-Opinion Note wurde für Skilarence® mit dem Wirkstoff DMF kein NAS-Status vergeben [5]. Infolgedessen kann der Wirkstoff DMF zur Behandlung der Plaque-Psoriasis aufgrund der arzneimittelrechtlichen Entscheidung auch nicht als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V angesehen werden. 2. Daneben enthält der EPAR zu Skilarence® weitere wichtige Feststellungen zu der Frage, ob es sich bei DMF um einen bekannten Wirkstoff handelt Auf S. 17 des EPAR heißt es zunächst: <i>„The pharmacology of fumaric acid esters (FAEs) including DMF is generally well known There are numerous published reports supporting the proposed mechanism of action of DMF and its metabolite MMF in the treatment of psoriasis, mainly through its anti-inflammatory and immunomodulating effects on lymphocytes, keratinocytes and endothelial cells.”</i> Auf S. 19 des EPAR heißt es:	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>„Since DMF is contained within Fumaderm for which there is considered to be a long history of clinical use (19 years in Germany), the safety and efficacy of DMF was generally considered to be adequately documented and toxicologically well defined, as supported by the available literature data.”</i> Nach Auffassung der EMA sind damit die Wirkungen von DMF in der Wissenschaft seit 19 Jahren bekannt. Es handelt sich also um einen bekannten Wirkstoff. Weiter heißt es auf Seite 33: <i>„In order to show that the published data from Fumaderm is relevant to Skilarence the applicant addressed the point whether the MEFs also impact on the PK/PD of DMF. A review of the in-vitro, ex-vivo and in-vivo studies of MEFs showed that they do not have a clinically significant effect at least in the systemic exposure levels of MMF anticipated in psoriasis patients.”</i> Und auf Seite 36 hierzu: <i>„Given that DMF is a known active substance and there is significant clinical experience with Fumaderm and other DMF containing products, the lack of detailed information on its PD activity and interactions is considered acceptable.”</i>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weiter auf Seite 74: <i>„The evidence to bridge the data (efficacy and safety) from Fumaderm to this product is based on comparability of quantitative composition of DMF coupled with relative bioavailability studies and the pivotal study comparing Skilarence to Fumaderm showing non-inferiority / comparability. Given the strength of evidence to bridge between Skilarence and Fumaderm it is accepted that the literature evidence on efficacy and safety of Fumaderm is highly relevant and supportive for Skilarence.“</i> Damit scheidet es aber auch aus, den Wirkstoff DMF zur Behandlung der Plaque-Psoriasis aufgrund der arzneimittelrechtlichen Entscheidung als neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V anzusehen. 3. Bezüglich der Frage, ob es sich bei DMF zur Behandlung der Plaque-Psoriasis um einen neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V handelt, ist nach Auffassung von Almirall ohnehin allein die sozialrechtliche und nicht die arzneimittelrechtliche Beurteilung maßgebend. Die einschlägigen Rechtsgrundlagen unterscheiden sich: Gem. § 16 Abs. 3 VerfO G-BA, 4. Kapitel, gelten als ein- und derselbe Wirkstoff grundsätzlich verschiedene Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffes. Sowohl DMF als auch MEF sind verschiedene Ester der	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fumarsäure und damit als ein- und derselbe Wirkstoff im sozialrechtlichen Sinne anzusehen. Bei dieser Beurteilung kommt es nicht darauf an, dass die Fumarsäure selbst kein aktiver Wirkstoff ist. Entscheidend ist allein, dass sich die unterschiedlichen Ester pharmakologisch aus der Fumarsäure ableiten und damit den identischen Ursprung haben. Dementsprechend unterscheidet der G-BA auch bei der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwischen den unterschiedlichen Fumarsäureestern, sondern setzt „Fumarsäureester“ als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Auch der G-BA selbst sieht Fumarsäureester also als einen einheitlichen Wirkstoff, da ansonsten eine Unterscheidung in DMF, MEF sowie weitere Ester der Fumarsäure hätte vorgenommen werden müssen. Damit kann auch das Herauslösen von DMF aus dem Wirkstoffgemisch DMF/MEF nicht dazu führen, dass es sich bei DMF um einen neuen Wirkstoff handelt. 4. Bei dem Wirkstoff DMF im Arzneimittel Skilarence® handelt es sich nicht um einen neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a SGB V. a) § 35a SGB V definiert den Begriff „neuer Wirkstoff“ nicht. Gem. § 2 Abs. 1 AM-NutzenV gilt ein Wirkstoff dann als neu, wenn seine Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Der Wirkstoff gilt so lange als neu, wie nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften Unterlagenschutz besteht. Die Begründung der AM-NutzenV stellt darauf ab, dass der betreffende Wirkstoff „seit mindestens 10 Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet“ wurde:	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>„Neue Wirkstoffe im Sinne dieser Vorschrift sind Wirkstoffe, die erstmals als Arzneimittel zugelassen wurden und deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde oder der Genehmigung durch die Europäische Kommission in der Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind und die deshalb der Verschreibungspflicht unterliegen (§ 48 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 Arzneimittelgesetz – AMG) sowie der Verordnung 726/2004. Die Neuregelung gilt damit beispielsweise nicht für Generika oder sonstige Arzneimittel mit Wirkstoffen, deren Wirkung der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannt ist. Allgemein bekannt ist ein Wirkstoff, wenn er seit mindestens 10 Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird. Damit verknüpft ist der Zeitraum des Unterlagenschutzes nach § 24b des Arzneimittelgesetzes, wonach ein Generikum grundsätzlich erst nach Ablauf von 10 Jahren nach Zulassung des Referenzarzneimittels in den Verkehr gebracht werden darf.“</i> Danach ist davon auszugehen, dass die Wirkung von DMF im Hinblick auf das Anwendungsgebiet Psoriasis bereits aus der	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassung von Fumaderm® bekannt ist. Da Fumaderm® bereits seit 1994 in Deutschland zugelassen ist, ist das in der amtlichen Begründung der AM-NutzenV enthaltene Kriterium erfüllt, dass der betreffende Wirkstoff „seit mindestens 10 Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wurde“. Die Verschreibungspflicht für DMF zur oralen Anwendung ergibt sich seit dem 21. Dezember 2005 nicht mehr aus § 48 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 AMG, sondern auf der Grundlage der gem. § 48 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 i.V.m. Abs. 2 AMG erlassenen Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (AMVV). Die Verschreibungspflicht ist also gerade nicht mehr darauf gestützt, dass DMF in der Wissenschaft nicht allgemein bekannt sei. Für die Bekanntheit des Wirkstoffs in der medizinischen Wissenschaft spricht darüber hinaus die Nutzung des Wirkstoffs DMF zur Anfertigung von magistralen Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis in den Niederlanden (unter dem Arzneimittelnamen „Psorinovo“). b) Darüber hinaus gibt es hinreichend wissenschaftliche Belege dafür, dass die Wirkung der unterschiedlichen Fumarsäureester in Fumaderm® maßgeblich auf den Bestandteil DMF zurückgeht. Mrowietz et al. haben in 2016 im British Journal of Dermatology die Ergebnisse der BRIDGE-Studie veröffentlicht [6]. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF und Fumaderm® verglichen und es wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit von DMF der Wirksamkeit von Fumaderm® nicht unterlegen ist. Nutzen und Nebenwirkungen von DMF und Fumaderm® sind vergleichbar. Die Autoren kommen daher – auch unter Hinweis auf ältere Publikationen – zu dem Ergebnis, dass DMF der	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hauptsächlich wirksame Bestandteil von Fumaderm® ist und die MEF-Salze für das Erreichen einer klinisch relevanten Reaktion nicht entscheidend sind. Hieraus lässt sich ableiten, dass der Wirkstoff DMF zur Behandlung der Plaque-Psoriasis durch die Zulassung von Fumaderm® spätestens seit 1994 und damit seit über 20 Jahren in der Wissenschaft allgemein bekannt ist. c) In sozialrechtlicher Hinsicht spricht auch § 2 Abs. 1 S. 3 Nr. 1, 5. Kapitel, VerfO G-BA dafür, dass es sich bei DMF zur Behandlung der Psoriasis um einen bekannten Wirkstoff handelt. § 2 Abs. 1 S. 3 Nr. 1, 5. Kapitel, VerfO G-BA behandelt die AMNOG-Pflichtigkeit von Fixkombinationen. Eine fixe Kombination von Wirkstoffen, die Unterlagenschutz genießt, ist danach nur dann als neu im Sinne des Nutzenbewertungsverfahrens anzusehen, wenn sie mindestens einen neuen Wirkstoff enthält oder, sofern die Kombination ausschließlich aus bekannten Wirkstoffen besteht, das Anwendungsgebiet der Kombination mit dem Anwendungsgebiet der einzelnen Wirkstoffe jeweils ganz oder teilweise nicht übereinstimmt. Daraus kann abgeleitet werden, dass ein Wirkstoff, der wie im vorliegenden Fall aus einem bekannten Gemisch herausgelöst wird nur dann als „neuer Wirkstoff“ im Sinne des § 35a SGB V anzusehen ist, wenn er für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassen wird als die Kombination. Die Zulassung für ein gegenüber der bisherigen Verwendung neues Anwendungsgebiets lag bei Tecfidera® vor, jedoch nicht bei Skilarence®, dessen beantragtes Anwendungsgebiet mit dem von Fumaderm® identisch ist.	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein Nutzenbewertungsverfahren für Skilarence® mit dem Wirkstoff DMF unter dem Gesichtspunkt, dass ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird, scheidet damit aus. 5. Schließlich kommt eine Nutzenbewertung auch nicht auf der Grundlage des § 35a Abs. 6 SGB V in Betracht. § 35a Abs. 6 SGB V ermöglicht die Einbeziehung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen in die Nutzenbewertung, sofern eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. Der G-BA hat das nähere zur Ausgestaltung dieser Regel in § 16 Verfo G-BA, 5. Kapitel, geregelt. Danach kann eine Nutzenbewertung insbesondere für Arzneimittel veranlasst werden, deren Anwendungsgebiet von dem Anwendungsgebiet der Arzneimittel mit denselben bekannten Wirkstoffen abweicht. Eine Abweichung kann sich insbesondere aus Veränderungen in einem Anwendungsgebiet ergeben, die im Vergleich zu dem Anwendungsgebiet des Arzneimittels mit demselben bekannten Wirkstoff einem anderen Therapiegebiet zuzuordnen sind. Das Anwendungsgebiet von Skilarence® weicht nicht von dem Anwendungsgebiet von Fumaderm® in diesem Sinne ab. Beide Arzneimittel sind zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris zugelassen. Eine Einbeziehung von Skilarence® in das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist damit auf der Grundlage der vom G-BA festgelegten Kriterien nicht möglich. Darüber hinaus hat der G-BA Skilarence® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat nicht als bekannten Wirkstoff behandelt.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Weiter weist Almirall auf die Ausführungen des G-BA im Rahmen der Anhörung vom 5. Oktober 2015 zum Wirkstoff Ivermectin hin [7]. Im Kontext der Frage, ob der Wirkstoff neu sei, verwies der G-BA explizit auf Punkt 11 der Fachinformationen von Soolantra®/Ivermectin. Dort heißt es wörtlich: <i>„Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Ivermectin, dessen Wirkung [bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.“</i> ([8] Hervorhebung durch Almirall) In Abgrenzung dazu findet sich in den Fachinformationen von Skilarence®/Dimethylfumarat ein solcher Hinweis nicht. Dies spricht ebenfalls dafür, dass es sich bei DMF nicht um einen neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a SGB V handelt und somit ein Nutzenbewertungsverfahren ausscheidet.	
2) Gleichwertigkeit der aufgelisteten zweckmäßigen Vergleichstherapien für das Teilanwendungsgebiet A Der G-BA definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, wie folgt:	Die orale PUVA-Therapie ist im Beschluss zu Dimethylfumarat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe A) genannt. Hintergrund ist, dass für die Durchführung der oralen PUVA-Therapie die Anwendung eines Psoralen-Derivates erforderlich ist. Zum Zeitpunkt der Beratung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war in Deutschland das Psoralen-Derivat Methoxsalen verfügbar (Meladinine® Tabletten). Seit 15. September 2017 sind jedoch alle Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertrieb gemeldet. Da derzeit keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• „Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“ Almirall Hermal bleibt bei der bereits im Dossier dargelegten Auffassung, dass es sich bei der oralen PUVA nicht um eine systemische Arzneimitteltherapie, sondern um eine physikalische Behandlungsmethode und somit nicht um eine zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt. Zudem impliziert die verwendete „oder“-Verknüpfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es sich bei den aufgelisteten Arzneimitteln um gleichwertige und austauschbare Therapieoptionen handelt, die für alle Patienten als gleichermaßen zweckmäßig aufzufassen sind. Dies ist aus mehreren Gründen jedoch nicht gegeben: • Laut Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 Absatz 3 ist die Zulassung eines Arzneimittels im jeweiligen Anwendungsgebiet das erste Kriterium zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher kommen die Wirkstoffe Methotrexat, Ciclosporin und Methoxsalen (orale PUVA) auf Grund ihrer Zulassung für Patienten mit schweren bzw. schwersten Formen der Psoriasis, nur für einen Teil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage [9-11]. Mit Meladinine® (Wirkstoff Methoxsalen) wurde zudem das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel für die orale PUVA zum 15. September 2017 „außer Vertrieb“ gemeldet und ist somit für Patienten in Deutschland nicht mehr verfügbar.	erhältlich sind, steht die orale PUVA-Therapie derzeit nicht zur Verfügung.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Mit dem Beschluss zu Secukinumab (erneute Nutzenbewertung, Vorgangsnummer 2017-03-01-D-276) attestierte der G-BA Secukinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem Fumarsäureester Fumaderm® [12]. Diese Kategorie des Zusatznutzens stellt laut der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Satz 2 „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1“ dar. Secukinumab erreicht somit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber einer ebenfalls vom G-BA aufgelisteten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alleine diese Tatsache zeigt deutlich, dass es sich hier nicht um gleichwertige und gegeneinander austauschbare zweckmäßige Vergleichstherapien handeln kann. • Die aktuelle S3-Leitlinie gibt neben einer generellen Empfehlung zur Anwendung der verschiedenen Therapieoptionen als Induktionstherapie auch Empfehlungen bzw. Einschränkungen zur Anwendung als Langzeittherapie ab [13]. Hier zeigen sich bezüglich der Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie Unterschiede. So sollte eine Langzeittherapie mit Ciclosporin nur „im Ausnahmefall und nach Abwägung anderer Therapieoptionen durchgeführt werden“. Grund hierfür sind die mit einer Langzeittherapie verbundenen Arzneimittelrisiken, unter anderem irreversible Nierenfunktionsstörungen und ein erhöhtes Lymphomrisiko [13]. Gleiches gilt auch für die Langzeittherapie mit oraler PUVA. Auch hier ist eine Langzeittherapie auf Grund des mit der kumulativen UVA-Dosis einhergehenden erhöhten Risiko für bestimmte Hautkrebsarten nicht angezeigt [14].	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben den aufgelisteten Argumenten zeigt die Verfahrenshistorie in der Indikation Plaque-Psoriasis, dass auch der G-BA anfänglich nicht von einer gleichermaßen gegebenen Zweckmäßigkeit der Arzneimittel ausging. So wurde der Zusatz <i>„eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von (...)“</i>, der im ersten Verfahren zu Secukinumab (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) noch Bestand hatte, erst mit den Verfahren zu Ixekizumab (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) und Secukinumab (erneute Nutzenbewertung, Vorgangsnummer 2017-03-01-D-276) aus der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen [12, 15, 16]. In den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen zu Ixekizumab und Secukinumab (erneute Nutzenbewertung) gibt der G-BA an, dass <i>„bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen sind“</i> [17, 18]. Dies ist jedoch in der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgebildet. In der Gesamtschau stellen die vom G-BA genannten Therapiealternativen – mit Ausnahme der oralen PUVA – zweckmäßige Therapieoptionen im Teilanwendungsgebiet A dar, sie sind jedoch nicht als „gleichermaßen zweckmäßig“ im Sinne des § 6 Abs. 4 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA anzusehen, wie es die „oder“-Verknüpfung impliziert. Somit muss die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben dem jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel auch den individuellen Bedarf des Patienten (z. B. hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome, deren Lokalisation oder der Verminderung von Nebenwirkungen) berücksichtigen. Vorgeschlagene Änderung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, sollte lauten: • Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel <u>und der patientenindividuelle Therapiebedarf</u> sind zu berücksichtigen.	
3) Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B Für das Teilanwendungsgebiet B: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“, legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest: • Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab Anmerkung: Es ist nicht nachvollziehbar, warum Etanercept nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das oben genannte Teilanwendungsgebiet B ist.	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Etanercept ist im oben genannten Teilanwendungsgebiet zugelassen [19] und wird in allen relevanten Leitlinien [13, 20, 21] gleichwertig neben allen anderen zugelassenen Biologika empfohlen. Eine Einschränkung der Empfehlung allein aufgrund geringerer Wirksamkeit, so wie sie der G-BA beurteilt [17], ist in keiner Leitlinie gegeben. Damit muss Etanercept nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet gehören. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ferner nicht nur auf der Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapiealternativen beruhen, sondern muss auch das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit der Wirkstoffe berücksichtigen. Eine Vielzahl von Publikationen zeigt, dass Etanercept ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hat als Adalimumab und Infliximab, welche beide im Gegensatz zu Etanercept Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind [13, 22-25]. Da alle rezenten Leitlinien Etanercept weiterhin empfehlen, erfüllt der Wirkstoff alle Kriterien nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA, um in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen zu werden. Dies zeigt auch das aktuelle Update der AWMF S3-Leitlinie, die im Dezember 2017 veröffentlicht wurde. Auch hier erfolgt eine konsensbegründete Empfehlung für Etanercept [13]. Zudem ist der Ausschluss von Etanercept aufgrund eines schlechteren Wirksamkeitsprofils gegenüber anderen Bestandteilen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die ebenfalls sehr hohe Heterogenität der unterschiedlichen Wirkstoffe in der Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A nicht nachvollziehbar. Im Teilanwendungsgebiet A bestehen beträchtliche	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen den aufgelisteten Therapieoptionen. Dennoch hat der G-BA diese Therapieoptionen ohne Einschränkungen als Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit „oder“ verknüpft (siehe obiger Punkt 2). Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“ muss lauten: • Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab <u>oder Etanercept</u>	
4) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung Nach Veröffentlichung des Nutzenbewertungsbeschlusses zu Dimethylfumarat/Tecfidera® am 16. Oktober 2014 hat der G-BA weitere Beschlüsse zur Änderung der qualitätsgesicherten Anwendung bezüglich des Arzneimittels Tecfidera® gefasst (Beschluss vom 08.01.2015, Beschluss vom 23.06.2015, Beschluss vom 07.01.2016). Hintergrund waren neue Erkenntnisse hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen, über die der pharmazeutische Unternehmer in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden EMA und BfArM im Rahmen eines Rote-Hand-Briefs vom 3. Dezember 2014 informiert hatte. Almirall geht davon aus, dass diese Beschlüsse arzneimittelbezogen allein für Tecfidera® gelten und keine Anwendung auf das Arzneimittel	Im Abschnitt „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird ausschließlich auf ein behördlich vorgeschriebenes Schulungsmaterial von Skilarence® verwiesen: „Für die Anwendung von Skilarence® liegt ein behördlich vorgeschriebenes Schulungsmaterial vor: „Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Patientenüberwachung im Zusammenhang mit der Verordnung von Skilarence®“. Dieses Schulungsmaterial soll medizinisches Fachpersonal über das Risiko ernster Infektionen, hauptsächlich opportunistischer Infektionen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), informieren.“

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Skilarence® finden, da sich die Beschlüsse inhaltlich aufgrund der unterschiedlichen Indikationen nicht auf Dimethylfumarat/Skilarence® übertragen lassen. Hierzu weist Almirall darauf hin, dass in Bezug auf Dimethylfumarat/Skilarence® dafür auch keine Notwendigkeit besteht, da sich aus den Fachinformationen und Risk-Management-Plänen von Skilarence® und Tecfidera® unterschiedliche Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ergeben.	

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.8	Eignung von Ciclosporin und oraler PUVA zur Erhaltungstherapie Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung zur Erhaltungstherapie mit Ciclosporin oder oraler PUVA, dass „<i>entgegen der Einschätzung des pU die Fachinformation von Ciclosporin und (für die PUVA-Therapie) die vom pU selbst zitierte Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft darauf hinweisen, dass eine Erhaltungstherapie mit Ciclosporin beziehungsweise PUVA bei einigen Patientinnen und Patienten erforderlich sein kann</i>“. Anmerkung: Wie bereits in den allgemeinen Aspekten dargestellt (siehe Punkt 2), ergibt die Bewertung der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris für Ciclosporin A, dass eine Langzeittherapie auf Grund der nephrotoxischen Wirkung und dem erhöhten Lymphomrisiko „<i>nur in Ausnahmefällen und nach Abwägung anderer Therapieoptionen durchgeführt werden</i>“ soll [13]. Ähnliches gilt auch für die Verwendung der oralen PUVA als Erhaltungstherapie. Auch hier spricht sich die S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie gegen die Phototherapie als Erhaltungstherapie aus: „<i>Von dem Konzept der Erhaltungstherapie (Fortsetzung der Therapie mit konstanten UVA Dosen in</i>	Für Patientengruppe A) ist die orale PUVA-Therapie im Beschluss zu Dimethylfumarat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. Ciclosporin ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe A) bestimmt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen ist. Ciclosporin ist somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen und kommt auch nur für diese Patienten als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>abnehmender Frequenz) ist man weitgehend abgekommen, da dem möglichen Benefit (Verlängerung der Remissionsdauer) die Nachteile der zusätzlichen PUVA Expositionen entgegenstehen“. Zu diesen zählt unter anderem das bereits erwähnte erhöhte Risiko für bestimmte Hautkrebsarten. Lediglich „in Einzelfällen (rasches Rezidiv nach Absetzen der Therapie) kann der Versuch einer Erhaltungstherapie unter einer individuellen Nutzen/Risikoabwägung unternommen werden“, heißt es weiter [26].</i> Vorgeschlagene Änderung: Sowohl Ciclosporin als auch die orale PUVA sind als nicht für die Erhaltungstherapie geeignet einzustufen.	
S.18 und S.24	Darstellung der Kosten von Methotrexat Das IQWiG berücksichtigt bei der Kostendarstellung von Methotrexat lediglich die orale Darreichungsform. Anmerkung: Die alleinige Berücksichtigung der oralen Darreichungsform von Methotrexat ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht: • Da Patienten in der Versorgungsrealität sowohl mit oralem als auch parenteralem Methotrexat (hierzu gehören Fertigspritzen und Pens) behandelt werden, sind die Kosten,	Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die der GKV entstehen, höher als bei ausschließlicher Berücksichtigung der kostengünstigeren oralen Methotrexat-Therapie. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zudem Methotrexat „<i>vorzugsweise parenteral</i>“ zu verabreichen [13]. A. Die Kostenerstattung für Präparate mit dem Wirkstoff Methotrexat ist in Deutschland durch Festbeträge geregelt. Neben der seit Jahren bestehenden Festbetragsgruppe für die orale Darreichungsform wurde 2017 durch den G-BA eine weitere Festbetragsgruppe für die parenteralen Darreichungsformen gebildet (Beschluss vom 20.04.2017). Der G-BA begründet in seiner Verfahrensordnung in Kapitel 4 § 24 Absatz 1 Satz 2 die Bildung „<i>getrennter Festbetragsgruppen</i>“ folgendermaßen: „(...) <i>bei unterschiedlichen Applikationswegen (z.B. parenteral versus oral) und Applikationsorten (...) werden getrennte Festbetragsgruppen gebildet, wenn dies für die Therapie bedeutsam ist</i>“. Dadurch soll gewährleistet werden, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Bildung zweier Festbetragsgruppen zeigt somit, dass sowohl die orale als auch die parenterale Darreichungsform vom G-BA als therapeutisch bedeutsam anerkannt wird. Dem entsprechend müssen auch beide Formen bei der Kostendarstellung berücksichtigt werden.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B. • Einen ähnlichen Schluss legt auch die Modulvorlage des G-BA zu Modul 3 nahe. Hier heißt es unter Abschnitt 3.3.3 (Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie): „<i>Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.</i>“ Nur für den Fall, dass keine Festbeträge vorliegen, ist alleine das günstigste Arzneimittel darzustellen. Daher müssen die Preise für beide Darreichungsformen von Methotrexat dargestellt werden. C. Vorgeschlagene Änderung: Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten von Methotrexat müssen sowohl die orale als auch parenterale Darreichungsformen berücksichtigt werden.	
S.18	Berücksichtigung der <i>Defined Daily Dosage (DDD)</i> für Dimethylfumarat/Skilarence® Das IQWiG bewertet die Kostendarstellung für das Arzneimittel Dimethylfumarat/Skilarence® im Dossier als nachvollziehbar und plausibel. Die Darstellung der Kosten durch Almirall Hermal erfolgte im Dossier (Modul 3, S.101) auf Grund der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung fehlenden Definition der DDD durch das DIMDI	Die Angaben der Dosierung von Dimethylfumarat zur Behandlung der Plaque-Psoriasis basieren auf den Angaben der Fachinformation von Skilarence®: Die empfohlene Dosis von Dimethylfumarat zur Behandlung der Plaque-Psoriasis sieht zunächst eine wöchentliche Dosissteigerung vor. In der ersten Therapiewoche wird eine Dosis von 30 mg Dimethylfumarat einmal täglich empfohlen, in der zweiten Woche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), basierend auf dem durchschnittlichen Verbrauchswert laut Arzneimittelverordnungsreport 2017 von drei Tabletten (zu je 120 mg) pro Tag. Dies entspräche einer DDD von 360 mg. Diese wird durch die kürzlich veröffentlichte amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 durch das DIMDI bestätigt. Vorgeschlagene Änderung: Die DDD-Angabe für Dimethylfumarat/Skilarence® sollte bei der Darstellung der Kosten berücksichtigt werden.	wird die Dosis auf 60 mg pro Tag (2 x 30 mg) und in der dritten Woche auf 90 mg pro Tag (3 x 30 mg) erhöht. Ab der vierten Behandlungswoche erfolgt eine Dosisgabe von 120 mg pro Tag (1 x 120 mg). Diese Dosis wird dann in den folgenden fünf Wochen pro Woche um jeweils 120 mg pro Tag weiter erhöht. Die maximale Tagesdosis beträgt 720 mg (3 x 2 x 120 mg pro Tag). Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten drei Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.
S.20	Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei Methotrexat und Ciclosporin Das IQWiG merkt an: „Für Ciclosporin und Methotrexat liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU für beide Wirkstoffe nicht den Herstellerrabatt für den jeweiligen Festbetrag berücksichtigt.“ Anmerkung: Es ist nicht sachgerecht, bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, einen 10%igen Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V anzunehmen. Für den Großteil der	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. 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.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	festbetragsgeregelten Arzneimittel fällt – wie auch in Modul 3.3 dargestellt – dieser Herstellerrabatt nicht an, da die Hersteller ihre Preise absenken.	
S.24	Darstellung der Kosten für die orale PUVA Für das IQWiG ist die Kostendarstellung der oralen PUVA als „patientenindividuell“ nachvollziehbar. Mit Meladinine® (Wirkstoff Methoxsalen) ist jedoch das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel für die orale PUVA am 15.09.2017 – und somit kurz vor dem Einreichen des Nutzendossiers durch Almirall Hermal – außer Vertrieb gemeldet worden. In den zurückliegenden vier Monaten kam es nicht zu einer erneuten Markteinführung. Somit sind die Therapiekosten für eine orale PUVA derzeit nicht ermittelbar und eine Änderung dieses Umstandes ist auch nicht absehbar. Vorgeschlagene Änderung: Die Kostendarstellung für die orale PUVA als „patientenindividuell“ muss gestrichen werden. Stattdessen sollten die Kosten für die orale PUVA als „derzeit nicht ermittelbar“ dargestellt werden.	Im Beschluss und den Tragenden Gründen zum Beschluss werden keine Kosten für die orale PUVA-Therapie aufgeführt.

Literaturverzeichnis

1. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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 - Dimethylfumarat. [Zugriff: 22.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2977/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_TrG.pdf.
3. Europäische Kommission (2014): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 30.1.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Tecfidera - Dimethylfumarat" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 22.01.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140130125880/dec_125880_de.pdf.
4. European Medicines Agency (2013): Tecfidera: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 29.06.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf.
5. Europäische Kommission (2017): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 23.6.2017 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Skilarence - Dimethylfumarat" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 22.01.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/dec_138037_de.pdf.
6. Mrowietz U, Szepletowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. (2017): 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). British Journal of Dermatology; 176(3):615-23.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Ivermectin. [Zugriff: 22.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-172/2015-10-05_Wortprotokoll_D-170_Ivermectin.pdf.
8. Galderma (2015): Soolantra 10 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 22.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer Deutschland GmbH (1985): Methotrexat (Lederle®) Tabletten 2,5 mg; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Novartis Pharma GmbH (1993): Sandimmun® Weichkapseln; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Galderma (1992): Meladinine® 10 mg Tabletten (Methoxsalen); Fachinformation. Stand: Mai 2008 [Zugriff: 14.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 09.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2858/2017-02-02_Am-RL-XII_Secukinumab_erneute-NB.pdf.

13. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.
14. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U (2011): S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris–Update. J Dtsch Dermatol Ges; 9 (Suppl. 2):1 - 104.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 – Ixekizumab. [Zugriff: 09.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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: 09.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 – Ixekizumab. [Zugriff: 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [Zugriff: 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: Plaque-Psoriasis. [Zugriff: 07.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2065/2017-09-01_Informationen-zVT_Brodalumab_D-309.pdf.
20. 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.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Oktober 2012): Psoriasis: assessment and management - Clinical guideline. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153#>.
22. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. (2012): Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Immunopharmacology and immunotoxicology; 34(4):548-60.
23. VA Pharmacy Benefits Management Services (2013): Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. [Zugriff: 06.12.2017]. URL: <https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjVo5SSgfXXAhVPKVAKHdmnB1EQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.pbm.va.gov%2Fclinicalguidance%2Fdrugmonographs%2FBiologicsinPsori>

asisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf&usg=AOvVaw1OKIuuunWtx_2QepdRiBpf.

24. Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C, Delfino C, Curcic P, Gulia A, et al. (2011): Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta dermato-venereologica*; 91(1):44-9.
25. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. (2015): Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA dermatology*; 151(9):961-9.
26. 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.

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	23. Januar 2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris) Nr. 573, A17-49, Version 1.0, Stand 22.12.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Psoriasis ist eine chronische, rezidivierende, entzündliche Erkrankung, die sich auf der Haut und/oder in den Gelenken manifestiert. Die Prävalenz der Psoriasis variiert zwischen 0,5 % und 4,6 %, in westlichen Ländern liegt sie bei etwa 1,5–2 % (1). Im Deutschen Nationalen Psoriasisprogramm wurde eine 1-Jahres-Prävalenz von 2,5 % der Gesamtbevölkerung und 0,7 % der Kinder berichtet, sodass etwa 2 Mio. Menschen, davon ca. 350.000 Kinder, in Deutschland an Psoriasis erkrankt sind (2). Die Psoriasis tritt in verschiedenen klinischen Varianten mit teilweise unterschiedlichen Verlaufsformen auf: Psoriasis vulgaris, Psoriasis pustulosa, Psoriasis arthropathica und Psoriasis erythrodermica. Die Psoriasis vulgaris (auch Plaque-Psoriasis) ist die häufigste Form mit etwa 80–90 % aller Erkrankungen (3). Die klinische Ausprägung der Psoriasis ist variabel, sodass sich die Auswahl der Therapie individuell nach dem Schweregrad, den Komorbiditäten und den Patientenpräferenzen richtet. Das Ziel der Behandlung sind die Symptomkontrolle und Verringerung der betroffenen Körperoberfläche sowie die langfristige Modulation der Erkrankung und die Verbesserung der Lebensqualität (2). Zur Verfügung stehen topische Therapien, die häufig ausreichend sind, aber auch Phototherapie und systemische Pharmakotherapie ggf. mit Biologika. Zur topischen Behandlung werden Kortikosteroide, Retinoide Salicylsäure, kutane Zubereitungen mit Harnstoff, Steinkohlenteer oder Dithranol, Vitamin-D3-Analoga (Calcipotriol, Calcitriol, Tacalcitol) und Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) eingesetzt (4).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur systemischen Behandlung werden Kortikosteroide, Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin A, Retinoide (Acitretin), die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab und Brodalumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast eingesetzt (4). Dimethylfumarat wurde 2017 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen (5). Die entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen von Dimethylfumarat und seinem wirksamen Metaboliten Monomethylfumarat sind nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass die Wirkung auf der Wechselwirkung mit dem intrazellulär reduzierten Glutathion von Zellen beruht, die direkt mit der Pathogenese der Psoriasis zusammenhängen. Dadurch werden die Translokation in den Nukleus und die transkriptionelle Aktivität des nukleären Transkriptionsfaktors NF-κB (NF-κB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) gehemmt. Der immunmodulatorische Effekt bedingt eine Verschiebung im Profil der T-Helferzellen, sodass die Produktion inflammatorischer Zytokine vermindert, die Keratinozytenproliferation gehemmt und das Entzündungsinfiltrat in den psoriatischen Plaques verringert werden sollen (5).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5	<u>Fragestellung der Dossierbewertung</u> Die Fragestellungen der Dossierbewertung sind in der Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat des G-BA										
	<table><tr><td>Frage- stellung</td><td>Indikation</td><td>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA^a</td></tr><tr><td>1</td><td>erwachsene Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen^b</td><td>Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab^c</td></tr><tr><td>2</td><td>erwachsene Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt^d</td><td>Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab^{c,e}</td></tr></table>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	1	erwachsene Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c	2	erwachsene Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c,e}	
	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a								
	1	erwachsene Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c								
	2	erwachsene Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c,e}								
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.											
b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patienten.											
c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 10	Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gibt an, dass keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat zur Verfügung stehen, die geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen. Im vorgelegten Dossier wurde vom pU jedoch als Evidenz die zulassungsrelevante Studie BRIDGE dargestellt, um den medizinischen Nutzen von Dimethylfumarat darzulegen. Dazu definiert der pU folgende Fragestellungen: • Fragestellung: Teilpopulation A Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien? • Fragestellung: Teilpopulation B Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat im Vergleich zur ZVT Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept oder Secukinumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, 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, in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien?	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 3A, 3.1.2., S. 9 ff.	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. Abweichend davon nimmt der pU Etanercept als weiteren Wirkstoff in die ZVT für Teilpopulation B auf und begründet dies ausführlich im Modul 3A Abschnitt 3.1.2. des Dossiers. Aus Sicht der AkdÄ sind die Unterteilung der Fragestellungen sowie die Bestimmung der ZVT durch den G-BA nachvollziehbar und entsprechen den Empfehlungen der europäischen S3-Leitlinie von 2015 mit dem Update von 2017 zu Secukinumab und Apremilast (6;7). Aus Sicht der AkdÄ entsprechen die getroffene Auswahl der ZVT sowie die Unterteilung in die beiden Fragestellungen 1 und 2 dem Stand der Wissenschaft und den aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinie von 2015 mit dem Update von 2017, die die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab für die Second-line-Therapie empfiehlt, falls eine Phototherapie oder konventionelle systemische Therapien versagt haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (4;6). Die europäische S3-Leitlinie nennt zwar auch Etanercept für die Second-line-Therapie, falls eine Phototherapie oder konventionelle systemische Therapien versagt haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (6). Etanercept ist aber anderen Biologika in dieser Indikation unterlegen. Die Wirksamkeit von Etanercept bei Psoriasis vulgaris gilt in der Second-line-Therapie als begrenzt (ca. 50 % Ansprechrate für PASI-75; Verbesserung des PASI(Psoriasis Area and Severity Index)-Scores von 75 % oder mehr im Vergleich zur Baseline) und im Vergleich zu den anderen monoklonalen Antikörpern Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab als geringer (70–80 % Ansprechrate für PASI-75) (3;8;9). Darauf hat die AkdÄ bereits in der Stellungnahme zur Nutzenbewertung	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Ixekizumab vom 22. Juni 2017 hingewiesen (10). Der Verzicht des G-BA auf Etanercept als ZVT ist somit aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar. Das Update der europäischen S3-Leitlinie nennt 2017 (4) auch (mit abgeschwächter Empfehlung) Apremilast als Zweitlinientherapie, weist aber auf die fehlenden Vorteile gegenüber Etanercept und das problematische Verträglichkeitsprofil hin. Für Apremilast hat der G-BA 2015 keinen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab in der Zweitlinientherapie bei Psoriasis vulgaris ermittelt (11). Auch der Verzicht des G-BA auf Apremilast als ZVT ist somit aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar. Bei Betrachtung der Gesamtevidenz zu Dimethylfumarat und Fumarsäureestern zeigen sich deutliche Hinweise dafür, dass beide zumindest den Interleukin-Antagonisten Secukinumab und Ixekizumab deutlich unterlegen sind, wenn eine systemische Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris notwendig ist (10;12). Der G-BA nennt Fumarsäureester dagegen bei der ZVT für Fragestellung 1 in gleicher Reihe mit Secukinumab (wie auch Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA).	
Dossier pU, Modul 4A, S. 16	<u>Eingeschlossene Studien</u> Der pU legt für beide Fragestellungen keine relevanten direkten oder indirekten Vergleiche von Dimethylfumarat mit der ZVT vor. Er stellt die BRIDGE-Studie (13) zwar dar, schätzt sie aber für die vorliegende Nutzenbewertung selbst als nicht relevant ein, da die Beobachtungsdauer lediglich 16 statt der geforderten mindestens 24 Wochen beträgt. Außerdem hält er sie wegen des Designs einer Prüfung auf Nichtunterlegenheit nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens. Der pU hält jedoch die BRIDGE-Studie für geeignet, um den „medizinischen Nutzen“ von Dimethylfumarat darzulegen, und stellt sie im	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 10, 41 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 41 ff.	Dossier für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat dar. Die BRIDGE-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, dreiarmlige, Studie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die mit Dimethylfumarat vs. Fumarsäureester vs. Placebo im Verhältnis 2:2:1 behandelt wurden.	
	<u>Kritik am Studiendesign</u> Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris ohne vorherige systemische Therapie (entspricht Fragestellung 1) oder mit systemischer Vorbehandlung (entspricht Fragestellung 2). Gemäß ZVT (Fumarsäureester für Fragestellung 1) könnte somit grundsätzlich die Teilpopulation der Studie ohne Vorbehandlung mit systemischen Therapien für die Nutzenbewertung von Dimethylfumarat relevant sein. Die eingeschlossenen Patienten waren vorbehandelt mit: • MTX: 7,2–13,8 % • Ciclosporin: 2,8–5,8 % • Fumarsäureester: 2,9–3,9 % • Acitretin: 2,9–6,6 % • Apremilast: 0–0,4 % • Interleukin-Hemmer: 1,4–2,5 % • TNF-α-Inhibitoren: 0–2,1 %	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 43	• PUVA: 26,9–31,4 % Aus der Originalpublikation (13) und auch aus den im Modul 4A vorgelegten Daten ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten überhaupt einer systemischen Therapie bedurften und (selbst wenn dies für alle zutreffend sein sollte) wie viele Patienten insgesamt mindestens eine systemische Vortherapie erhielten, weil sie eine andere systemische Therapie nicht vertragen hatten. Entsprechende Subgruppenanalysen dazu werden weder in der Originalpublikation (13) noch vom pU in dem vorgelegten Dossier präsentiert. Des Weiteren war ein Einschlusskriterium ein PASI-Score > 10, im Mittel lag er bei den eingeschlossenen Patienten bei 16. Bei 17 % der Patienten im Dimethylfumarat-Arm war der PASI-Score bereits zum Studienbeginn über 20 als Kriterium für eine schwere Psoriasis. Moderate Psoriasis lag bei 60,1–60,7 % der Patienten vor, moderate bis schwere bei 34,4–37,4 % und schwere bei 2,3–5,5 % (13). 37,1 % bzw. 38,5 % der Patienten unter Dimethylfumarat bzw. Fumarsäureester brachen die Therapie vorzeitig ab; die Überlegenheit versus Placebo beträgt beim PASI-75 nur 22,3 % bzw. 25 %. Damit sind die statistischen Annahmen für den Test auf Nichtunterlegenheit methodisch nicht ausreichend erfüllt.	
	<u>Endpunkte</u> Als primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Rate an Patienten definiert, die PASI-75 und zusätzlich einen PGA-Score (Physician's Global Assessment) von 0 oder 1 (komplette/weitgehende Remission) nach 16 Wochen erreicht haben. Bezüglich des Endpunkts wurde ein Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat versus Placebo und auf Nichtunterlegenheit von Dimethylfumarat versus Fumarsäureester	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführt. Die Toleranzgrenze bezüglich der Ansprechraten (PASI-75) für Nichtunterlegenheit wurde als 15 % unter Annahme einer Überlegenheit versus Placebo von 40 % und Abbruchrate von 15 % definiert (13).	
Dossier pU, Modul 4A, S. 51 ff.	<u>Ergebnisse: Nutzen</u> • Mortalität: keine Angabe • Morbidität: - o PASI-75 nach 16 Wochen ▪ Dimethylfumarat: 37,5 % ▪ Fumarsäureester: 40,3 % ▪ Placebo: 15,3 % - o Physician's Global Assessment (PGA) 0–1 ▪ Dimethylfumarat: 33,0 % ▪ Fumarsäureester: 37,4 % ▪ Placebo: 13,0 % • gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ): - o Dermatology Life Quality Index (DLQI): Änderung im Vergleich zum Ausgangswert (Standardabweichung, SD) ▪ Dimethylfumarat: –6,04 (SD 7,53) ▪ Fumarsäureester: –5,66 (SD 8,44) ▪ Placebo: –2,14 (SD 6,47)	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
Dossier pU, Modul 4A, S. 83 ff.	<u>Ergebnisse: Schaden</u> unerwünschte Ereignisse (UE) (13): <table><tr><th>UE</th><th>Dimethylfumarat n = 279 (%)</th><th>Fumarsäureester n = 283 (%)</th><th>Placebo n = 137 (%)</th></tr><tr><td>Patienten mit mindestens einem UE</td><td>234 (83,9)</td><td>238 (84,1)</td><td>82 (59,9)</td></tr><tr><td>Diarrhoe</td><td>108 (38,7)</td><td>113 (39,9)</td><td>23 (16,8)</td></tr><tr><td>Oberbauchschmerzen</td><td>56 (20,1)</td><td>64 (22,6)</td><td>11 (8,0)</td></tr><tr><td>Abdominalschmerzen</td><td>55 (19,7)</td><td>45 (15,9)</td><td>7 (5,1)</td></tr><tr><td>Übelkeit</td><td>30 (10,8)</td><td>24 (8,5)</td><td>5 (3,6)</td></tr><tr><td>Flatulenz</td><td>15 (5,4)</td><td>16 (5,7)</td><td>7 (5,1)</td></tr><tr><td>Erbrechen</td><td>13 (4,7)</td><td>19 (6,7)</td><td>2 (1,5)</td></tr><tr><td>Pruritus</td><td>24 (8,6)</td><td>28 (9,9)</td><td>15 (10,9)</td></tr><tr><td>Erythem</td><td>27 (9,7)</td><td>23 (8,1)</td><td>3 (2,2)</td></tr><tr><td>Brennen der Haut</td><td>22 (7,9)</td><td>20 (7,1)</td><td>3 (2,2)</td></tr><tr><td>Nasopharyngitis</td><td>18 (6,5)</td><td>23 (8,1)</td><td>13 (9,5)</td></tr><tr><td>Flush</td><td>51 (18,3)</td><td>46 (16,3)</td><td>2 (1,5)</td></tr><tr><td>Lymphopenie</td><td>28 (10,0)</td><td>30 (10,6)</td><td>0</td></tr><tr><td>Eosinophilie</td><td>25 (9,0)</td><td>17 (6,0)</td><td>0</td></tr><tr><td>Kopfschmerzen</td><td>23 (8,2)</td><td>23 (8,1)</td><td>14 (10,2)</td></tr></table>	UE	Dimethylfumarat n = 279 (%)	Fumarsäureester n = 283 (%)	Placebo n = 137 (%)	Patienten mit mindestens einem UE	234 (83,9)	238 (84,1)	82 (59,9)	Diarrhoe	108 (38,7)	113 (39,9)	23 (16,8)	Oberbauchschmerzen	56 (20,1)	64 (22,6)	11 (8,0)	Abdominalschmerzen	55 (19,7)	45 (15,9)	7 (5,1)	Übelkeit	30 (10,8)	24 (8,5)	5 (3,6)	Flatulenz	15 (5,4)	16 (5,7)	7 (5,1)	Erbrechen	13 (4,7)	19 (6,7)	2 (1,5)	Pruritus	24 (8,6)	28 (9,9)	15 (10,9)	Erythem	27 (9,7)	23 (8,1)	3 (2,2)	Brennen der Haut	22 (7,9)	20 (7,1)	3 (2,2)	Nasopharyngitis	18 (6,5)	23 (8,1)	13 (9,5)	Flush	51 (18,3)	46 (16,3)	2 (1,5)	Lymphopenie	28 (10,0)	30 (10,6)	0	Eosinophilie	25 (9,0)	17 (6,0)	0	Kopfschmerzen	23 (8,2)	23 (8,1)	14 (10,2)	
UE	Dimethylfumarat n = 279 (%)	Fumarsäureester n = 283 (%)	Placebo n = 137 (%)																																																															
Patienten mit mindestens einem UE	234 (83,9)	238 (84,1)	82 (59,9)																																																															
Diarrhoe	108 (38,7)	113 (39,9)	23 (16,8)																																																															
Oberbauchschmerzen	56 (20,1)	64 (22,6)	11 (8,0)																																																															
Abdominalschmerzen	55 (19,7)	45 (15,9)	7 (5,1)																																																															
Übelkeit	30 (10,8)	24 (8,5)	5 (3,6)																																																															
Flatulenz	15 (5,4)	16 (5,7)	7 (5,1)																																																															
Erbrechen	13 (4,7)	19 (6,7)	2 (1,5)																																																															
Pruritus	24 (8,6)	28 (9,9)	15 (10,9)																																																															
Erythem	27 (9,7)	23 (8,1)	3 (2,2)																																																															
Brennen der Haut	22 (7,9)	20 (7,1)	3 (2,2)																																																															
Nasopharyngitis	18 (6,5)	23 (8,1)	13 (9,5)																																																															
Flush	51 (18,3)	46 (16,3)	2 (1,5)																																																															
Lymphopenie	28 (10,0)	30 (10,6)	0																																																															
Eosinophilie	25 (9,0)	17 (6,0)	0																																																															
Kopfschmerzen	23 (8,2)	23 (8,1)	14 (10,2)																																																															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 83	• schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (sUE). insgesamt 23 sUE bei 22 Patienten - o Dimethylfumarat: 3,2 % - o Fumarsäureester: 2,8 % - o Placebo: 3,6 % • spezifische UE (13) - o absolute Abnahme der Lymphozyten ▪ Dimethylfumarat: 0,52 x 10⁹ pro Liter ▪ Fumarsäureester: 0,52 x 10⁹ pro Liter ▪ Placebo: 0,08 x 10⁹ pro Liter - o absolute Abnahme der Leukozyten ▪ Dimethylfumarat: 0,73 x 10⁹ pro Liter ▪ Fumarsäureester: 0,69 x 10⁹ pro Liter ▪ Placebo: 0,04 x 10⁹ pro Liter - o Lymphozyten unter 0,7 x 10⁹ pro Liter ▪ Dimethylfumarat: 7,9 % ▪ Fumarsäureester: 7,4 % ▪ Placebo: 0,7 % • Therapieabbruch aufgrund von UE - o Dimethylfumarat: 24,0 %	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- o Fumarsäureester: 24,4 % - o Placebo: 0,7 % • Todesfälle: ein sUE mit Todesfolge im Fumarsäureester-Arm	
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Ein Zusatznutzen für Dimethylfumarat bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT kann aus den verfügbaren Daten weder für Patienten, die einer systemischen Therapie bedürfen (und noch keine bekommen haben) abgeleitet werden noch für Patienten, die einer systemischen Therapie bedürfen und bereits eine andere systemische Therapie nicht vertragen haben. Grund dafür ist das Fehlen entsprechender direkter oder indirekter Vergleichsstudien. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass der Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zur ZVT nicht belegt ist. Durch die BRIDGE-Studie wurde allerdings erstmals ausreichend valide dargestellt, dass Dimethylfumarat und Fumarsäureester bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris eine Wirksamkeit besitzen und – wenngleich eine Nichtunterlegenheit methodisch nicht ausreichend valide belegt wurde – wohl von der Wirksamkeit und Verträglichkeit als gleichwertig einzuschätzen sind.	Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation A keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat abgeleitet werden können. Der pharmazeutische Unternehmer identifizierte zwar die Studie BRIDGE zum Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumarsäureester, zog diese jedoch aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens heran. Hintergrund dafür ist, dass im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung zur Bewertung eines Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet wird. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation B keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit</u> Zusammenfassend bewertet die AkdÄ die einzelnen Fragestellungen folgendermaßen. Fragestellung 1 Ein Zusatznutzen ist im Vergleich zur ZVT für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, nicht belegt. Fragestellung 2 Ein Zusatznutzen ist im Vergleich zur ZVT für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Nevitt GJ, Hutchinson PE: Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol 1996; 135: 533-537.
2. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A et al.: The german national program on psoriasis health care 2005-2015: results and experiences. Arch Dermatol Res 2016; 308: 389-400.
3. Boehncke WH, Schon MP: Psoriasis. Lancet 2015; 386: 983-994.
4. Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al.: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris (Update 2017): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf (letzter Zugriff: 12. Januar 2018). AWMF-Registernummer: 013/001, Oktober 2017.
5. Almirall S. A.: Fachinformation "Skilarence 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten". Stand: Juni 2017.
6. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2277-2294.
7. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al.: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update apremilast and secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31: 1951-1963.
8. Mrowietz U, Reich K: Psoriasis - new insights into pathogenesis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 11-18, quiz 19.
9. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G et al.: Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2014; 170: 274-303.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ixekizumab, Nr. 514, A17-07, Version 1.0, Stand: 30. Mai 2017: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ixekizumab/Ixekizumab-EB.pdf> (letzter Zugriff: 22.01.2018). Berlin, 22. Juni 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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) - Apremilast: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=724b0ca82eff3011307a58be4cbf1819&fts_search_list.destHistoryId=06366&fts_search_list.selected=430056a3912f39eb&state.filename=BAanz%20AT%2012.10.2015%20B2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 12. Oktober 2015.
12. Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M et al.: Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. Br J Dermatol 2017; 177: 1024-1032.
13. Mrowietz U, Szepletowski JC, Loewe R et al.: Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm((R)) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 2017; 176: 615-623.

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	16. Januar 2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/ Skilarence® Vorgangsnummer 2017-10-01-D-316
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)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dimethylfumarat (Skilarence®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/317/#tab/nutzenbewertung). Dimethylfumarat ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. Es ergeben sich daraus zwei Subpopulationen. Subpopulation A besteht aus erwachsenen Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. Subpopulation B besteht aus erwachsenen Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab und für Subpopulation B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab fest.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gewicht des Psoriasis-Patienten D. <u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-49, S. 19: „Der Verbrauch von Ciclosporin, Methoxsalen-Tabletten und Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [7,28,31]. Der pU rechnet gemäß Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von <u>76,3 kg</u> [32].“ <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	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei Pso-Patienten angepasst ist.										
Fragestellungen Originalwortlaut: Dossierbewertung A17-49, S. 3: Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat <table><tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>1</td><td>erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen^b</td><td>Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab^c</td></tr><tr><td>2</td><td>erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt^d</td><td>Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab^{c, e}</td></tr></table> a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten. c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. d: Nachfolgend wird im Text folgende Bezeichnung für diese Fragestellung verwendet: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. e: Zusätzlich benennt der pU Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c	2	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c, e}	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a								
1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c								
2	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c, e}								
Anmerkung:										

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da das Label Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris umfasst, sollten die Fragestellungen auch explizit die mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten erwähnen. Bei anderen ähnlichen Indikationen ist ebenfalls bei den Fragestellungen der Schweregrad einbezogen worden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

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.

5.4 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	18.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Skilarence®
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.01.2018 wurde für Dimethylfumarat (Skilarence®) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte - Nr. 573) veröffentlicht. Skilarence ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. Die Firma Biogen GmbH vertreibt das Arzneimittel Fumaderm® (Gemisch aus Fumarsäureestern), welches vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurde. Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Skilarence betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.	
Eigenständiges Verfahren Die Biogen GmbH ist ebenfalls Hersteller von Tecfidera®, welches als Wirkstoff Dimethylfumarat enthält. Tecfidera ist seit 2014 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Es liegen dazu in der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII mehrere Beschlüsse des G-BA vor. Entgegen der Ansicht des G-BA, der die derzeitige Bewertung von Skilarence in der Psoriasis als „neues Anwendungsgebiet“ direkt dem Verfahren von Tecfidera zuordnet, vertritt Biogen die Position, dass es sich bei Skilarence um ein eigenständiges Verfahren handelt. Skilarence wurde basierend auf Artikel 8(3) der Richtlinie 2001/83/EC – vollständiger und unabhängiger Antrag mit einem bekannten Wirkstoff – zugelassen [1]. Der Zulassungsantrag des	

Stellungnehmer: Biogen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herstellers besteht neben administrativen Daten, einer vollständigen Qualitätsdokumentation sowie präklinischer Daten aus einer klinischen Dokumentation, die sich aus vom Hersteller selbst erhobenen klinischen Daten sowie bibliographischer Literatur zusammensetzt, die gewisse klinische Daten substituiert (sog. „full-mixed Marketing Authorisation Application“). Sämtliche vom Hersteller durchgeführten klinischen Untersuchungen beziehen sich auf den Vergleich zu Fumaderm. Es sind insbesondere keine Bioäquivalenzstudien mit Tecfidera durchgeführt worden.	
Laufzeit als Ausschlusskriterium für RCT Im vorliegenden Fall liegen Daten aus einer direkt vergleichenden Studie (RCT) vor, nämlich der BRIDGE-Studie, in der Skilarence gegen ein Fumarsäureester-Gemisch (Fumaderm), welches Teil der zVT ist, verglichen wird. Diese Studie diene auch als Grundlage der Zulassung von Skilarence. Dem Dossier des Herstellers ist zu entnehmen, dass im GBA-Beratungsgespräch eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als Einschlusskriterium benannt wurde. Gemäß den Methoden der evidenzbasierten Medizin weisen direkt vergleichende Studien mit den höchsten Evidenzgrad auf (1b). Statt eines generellen Ausschlusses einer Studie aufgrund einer kürzeren als gewünschten Laufzeit, könnte es im Einzelfall sinnvoller sein, die Ergebnisse in Bezug auf den Zusatznutzen darzustellen und in der Bewertung die Ergebnissicherheit herabzustufen. Biogen hält den generellen Ausschluss von RCT, die den Vergleich gegenüber der genannten zVT ermöglichen, aufgrund einer kürzer als gewünschten Mindeststudiendauer in Einzelfällen für richtig. Prinzipiell sollte die verfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens	Im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung wird zur Bewertung eines Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.

Stellungnehmer: Biogen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
herangezogen werden. Das Verfahren erlaubt über Abstufungen in der Ergebnissicherheit bis hin zum Ausschluss einer RCT eine für die jeweilige Indikation und Konstellation geeignete Bewertung. Biogen stimmt mit der Sicht des IQWiG überein, dass sich aus einem Non-Inferiority-Design nicht automatisch eine fehlende Relevanz einer Studie ableiten lässt (vgl. IQWiG-Report, S. 13).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
--	Anmerkung: Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT): Aufnahme von Ixekizumab als zVT Der ebenfalls in 2017 zugelassene Wirkstoff Ixekizumab (Taltz®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Mit Beschluss vom 17.08.2017 hat der G-BA Ixekizumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugesprochen (Patientenpopulation A); bei Patientenpopulation B (Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt), einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Insofern weist Ixekizumab in beiden, mit Skilarence identischen Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen auf [2]. Ixekizumab erfüllt die Kriterien für die Auswahl einer zVT und sollte in Patientenpopulation 1 und 2 mit einer weiteren „oder“-Verbindung aufgenommen werden.	Der Wirkstoff Ixekizumab wurde erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

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: Ixekizumab sollte aufgrund der positiven Nutzenbewertung vom 17.08.2017 in Form einer weiteren „oder“-Verbindung in die Liste der zVT in Patientenpopulation 1 und 2 in dem G-BA Beschluss zu Skilarence aufgenommen werden.	
S. 18	Anmerkung: Kosten der Therapie: Methotrexat ist in beiden Darreichungsformen zu berücksichtigen. Prinzipiell ist bei der Kostendarstellung die günstigere Alternative zu berücksichtigen; bei unterschiedlichen Darreichungsformen kann jedoch nicht von einer generellen Austauschbarkeit ausgegangen werden, darum sind alternative Darreichungsformen (hier: Tabletten und Fertigspritzen) bei der Kostendarstellung zu berücksichtigen. Vorgeschlagene Änderung: Die Kosten für beide Darreichungsformen von Methotrexat (Tablette und Fertigspritze) sind zu berücksichtigen.	Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2017. CHMP Assessment report – Skilarence.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. 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 – Ixekizumab.

5.5 Stellungnahme der Janssen Cilag GmbH

Datum	19.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Skilarence®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Die von Janssen-Cilag vertriebenen Antikörper Guselkumab und Ustekinumab sind jeweils für die Behandlung der moderaten bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis (PsO) zugelassen (Janssen, 2017a, Janssen, 2017b). Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Dimethylfumarat.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung S. 16-17	Janssen-Cilag nimmt im Folgenden zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Stellung: Anmerkung durch das IQWiG: „Dennoch bleiben kritisch bewertete Aspekte weiterhin bestehen. So wurde auf eine vorhandene Unsicherheit aufgrund methodischer Mängel hingewiesen, insbesondere bei der Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis vulgaris und des Anteils der systemisch behandelten Patientinnen und Patienten [22].“ „Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass eine Suche des pU nach aktuellen Daten in dem betreffenden Anwendungsgebiet sinnvoll wäre, wenn er die Zahlen zur GKV-Zielpopulation auf Grundlage eines G-BA Beschlusses bestimmt. Nur so kann geprüft werden, ob gegebenenfalls aktuellere Zahlen zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation oder Teilschritten existieren.“ Position Janssen-Cilag: Die Auswertung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen, welche im Jahr 2014 für das Dossier von Apremilast von Gesundheitsforen Leipzig GmbH durchgeführt wurde, kommt zu dem Ergebnis, dass 23,51% der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Patienten zur Teilpopulation der	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 für Patientenpopulation A auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015. Die Patientenzahlen für Patientenpopulation B beziehen sich auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 .

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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, gehören (Celgene, 2015). Da sich die Versorgungssituation in dem Therapiegebiet der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in den letzten Jahren vor allem durch die Verfügbarkeit von Biologika stark verändert hat, wird auf die aktuellen Einschlusszahlen der PsoBest Studie unter der Leitung von Prof. Dr. Augustin verwiesen (CVderm, 2017). Gemäß der Einschlusszahl vom 31.07.2017 werden 32,4% der Patienten mit einem Biologikum behandelt. Da laut Leitlinie eine Therapie mit Biologika im Regelfall nicht als erste systemische Therapie indiziert ist, ist davon auszugehen, dass es sich bei diesen Patienten um systemisch vorbehandelte Patienten handelt. Jedoch muss weiterhin von einer Unterschätzung ausgegangen werden, da im Register unter den systemisch (nicht biologisch) behandelten Patienten solche enthalten sein können, die bereits systemisch vorbehandelt sind und somit in die relevante Teilpopulation fallen. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

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)
	Bei Zugrundelegen aktueller Registerdaten entspricht der Anteil der Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, einem Anteil von 32,4%.	

Literaturverzeichnis

1. Celgene. 2015. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla®) : Modul 3A*.
Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf, abgerufen am 15.01.2018.
2. CVderm. 2017. *PsoBest Register 2017: Aktuelle Einschlusszahlen per 9.11.2017*.
Verfügbar unter: <https://www.psobest.de/aktuelles/einschlusszahlen/>, abgerufen am 15.11.2017.
3. Janssen. 2017a. *Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung: Stand März 2017*.
Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am 15.01.2018.
4. Janssen. 2017b. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung (Guselkumab): Stand November 2017*.
Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am 15.01.2018.

5.6 Stellungnahme der Novartis GmbH

Datum	23. Januar 2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Skilarence®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.10.2017 hat für Dimethylfumarat auf Grundlage des von der Almirall Hermal GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.01.2018 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 573) zur Dossierbewertung von Dimethylfumarat (Indikation Psoriasis vulgaris) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

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

- **Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Jahrestherapiekosten von Ciclosporin und Methotrexat Nach Angaben des IQWiG wird der Herstellerrabatt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die beiden Festbetragsarzneimittel Ciclosporin und Methotrexat nicht berücksichtigt (1). Für die Arzneimittel Ciclosporin und Methotrexat (in der Darreichungsform Tabletten) besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (2). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 6 %. Fazit: Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat berücksichtigt werden.	<i>siehe Seite 61/62</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 573. Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2017.
7. Fischer Lauer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-taxa Kompetenz Online 2018 [letzter Zugriff am 10.01.2018]. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

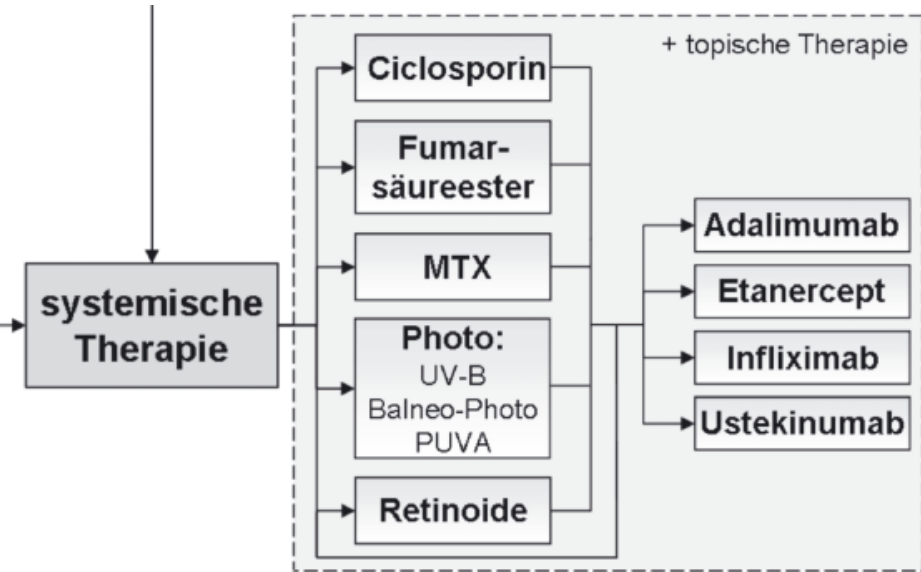
5.7 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Skilarence® (2017-10-01-D-316)
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)
1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Dimethylfumarat als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), u.a. zur Behandlung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4] [5]. Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Almirall Hermal GmbH bzw. Almirall, S.A. [6] [7] [8] [9], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [10] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [11] angeführt.	
2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [10] [11] entspricht nicht den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [12] [13] [14]. Zum einen wegen der Nichteinbeziehung der Retinoide sowie Etanercept, zum anderen ist der seit 2015 erhältliche Wirkstoff Secukinumab noch nicht Gegenstand der deutschen Leitlinie.	<u>Patientenpopulation A)</u> Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis einer vergleichenden Studie im Teilanwendungsgebiet A einen Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich. Zudem ist Secukinumab seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar, sodass davon auszugehen ist, dass sich dieser Wirkstoff im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Aus diesen Gründen ist der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulation A umfasst.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Patientenpopulation B)</u> Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab ist seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar und erhielt zudem im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 27. November 2015) für das Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B einen Zusatznutzen, sodass davon auszugehen ist, dass sich Secukinumab im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat.
3) Genau wie der pharmazeutische Hersteller [6] wertet auch Medac den Wirkstoff Dimethylfumarat als bekannte Substanz, die folglich kein neues Arzneimittel darstellt und nicht der frühen Nutzenbewertung unterliegt. Diese Position wird durch den Assessment Report der European Medicines Agency unterstützt, „that DMF is a known active substance“ [15]. Ferner erlauben wir uns, auf unsere kritische Stellungnahme zu Dimethylfumarat / Tecfidera® (2014-05-01-D-100) mit der ebendort angeführten damaligen Einschätzung von GLAESKE / SCHICKTANZ	Siehe Seite 36/37

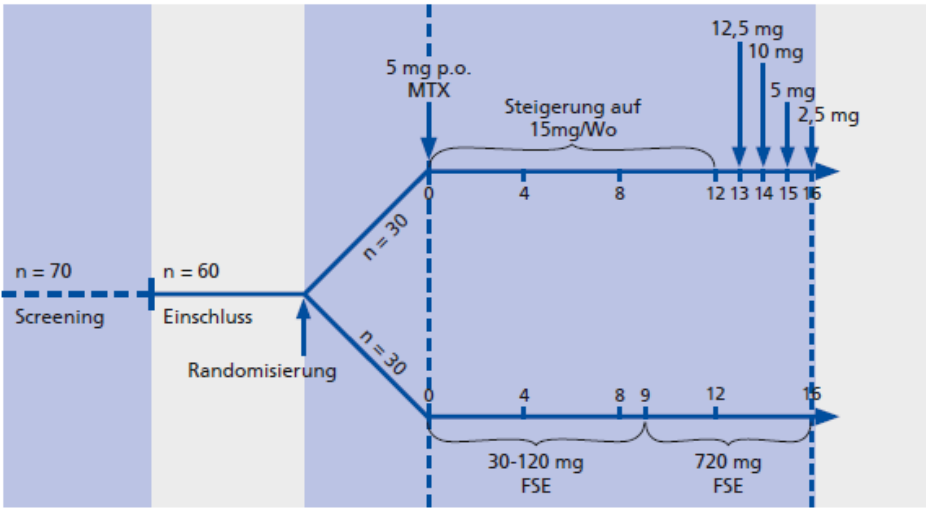
Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hinzuweisen: „Alemtuzumab und Dimethylfumarat sind schon länger bekannte Wirkstoffe, weshalb es keine frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gibt, wie sie seit 2011 gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen vorgesehen ist“ [16].	
4) Die Nutzenbewertung für Dimethylfumarat erfolgt für „Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen“ [6] [11]. Der pharmazeutische Hersteller Almirall Hermal GmbH weist mehrfach in seinem Dossier darauf hin, dass Arzneimittel mit Methotrexat „nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind“ [6]. Mit der europäischen 52-wöchigen Phase-III-Studie METOP (Methotrexate optimized treatment schedule in patients with Psoriasis) wurde erstmals die subkutane Methotrexat-Gabe mit einer metex® Fertigspritze bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis geprüft [17]. Mit dieser Studie liegen nun auch für „mittelschwere und schwere Psoriasis vulgaris“ aktuelle Methotrexat-Daten vor, die sowohl klinisch als auch zulassungsrechtlich überzeugen. Medac hat die Daten der METOP-Studie zur europäischen Zulassungserweiterung eingereicht und erwartet in diesem Frühjahr die Zulassung von parenteralem Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren und schweren Schuppenflechte.	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

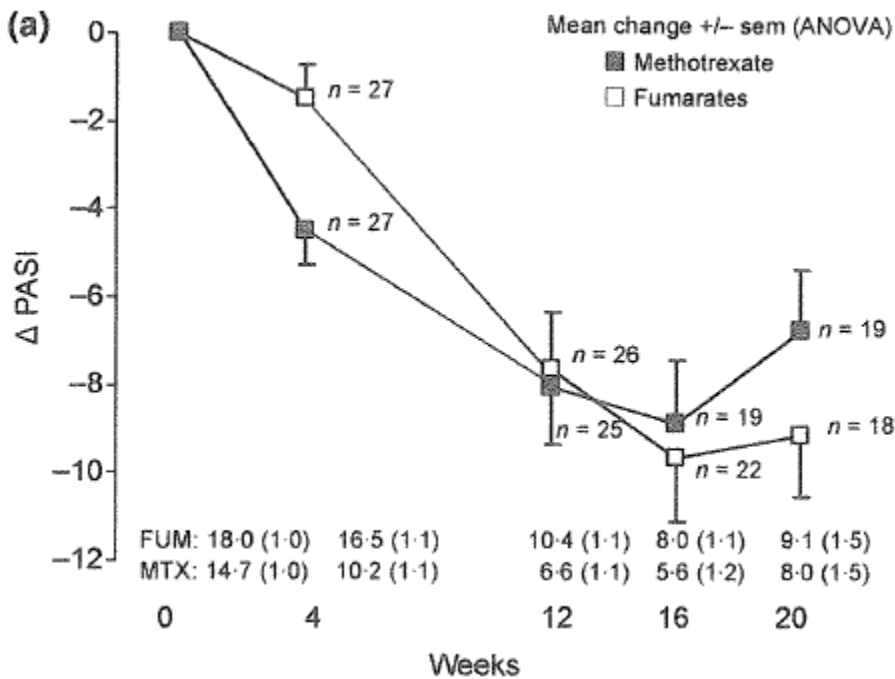
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5) Der pharmazeutische Hersteller hat zur Bewertung von Dimethylfumarat die Daten der BRIDGE-Studie vorgelegt [18]. Medac regt an, hinsichtlich der Wertigkeit von Fumarsäureestern zur Behandlung der Psoriasis ebenfalls die Ergebnisse der Studien RHBZ mit Ixekizumab und PRIME mit Secukinumab im Verfahren zu berücksichtigen.	
6) Trotz des breiten Einsatzes von Fumarsäuren und Methotrexat in der Behandlung der Psoriasis sind direktvergleichende Studiendaten leider Mangelware. FALLAH ARANI et al. [19] bilden hier eine Ausnahme, auch wenn die Studie klein und die Dosierung des Methotrexat-Arms suboptimal ist.	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Beim primären Endpunkt nach 12 Wochen können die Substanzen daher als vergleichbar effektiv gelten [19],	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



um wieviel besser Methotrexat in einer optimierten Behandlungsstrategie hätte sein können, muss offen bleiben.

7) In den letzten zehn Jahren hat sich hinreichend erwiesen, dass parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem verträglicher ist als orales MTX [20] [21] [22] [23].

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
Darüber hinaus etabliert sich in jüngerer Zeit in der Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat eine Startdosis von ≥ 15 mg als subkutane Gabe [17] [24] [25]. Deshalb möchte Medac auch die Wirksamkeitsdaten von subkutanem Methotrexat aus der METOP-Studie bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis nach 24 Wochen an dieser Stelle ausdrücklich anführen [17]: <table> <tr> <td><i>24 Wochen</i></td><td><i>MTX</i></td></tr> <tr> <td>• PASI 50:</td><td>69%</td></tr> <tr> <td>• PASI 75:</td><td>51%</td></tr> <tr> <td>• PASI 90:</td><td>24%.</td></tr> </table>	<i>24 Wochen</i>	<i>MTX</i>	• PASI 50:	69%	• PASI 75:	51%	• PASI 90:	24%.	
<i>24 Wochen</i>	<i>MTX</i>								
• PASI 50:	69%								
• PASI 75:	51%								
• PASI 90:	24%.								
8) Als Fazit ist Medac wichtig, dass insbesondere subkutanes Methotrexat nicht nur im Nebenwirkungsprofil, sondern darüber hinaus in Wirksamkeit und Therapiekosten gegenüber Dimethylfumarat die attraktivere Wahl für Kostenträger darstellt und in wenigen Wochen auch für Patienten mit mittelschwerer Psoriasis ein zugelassenes Präparat zur Verfügung steht.									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

- [1] 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] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [6] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Skilarence®). Modul 1, o.O. 2017
- [7] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Skilarence®). Modul 2, o.O. 2017
- [8] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Skilarence®). Modul 3A, o.O. 2017
- [9] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Skilarence®). Modul 4A, o.O. 2017
- [10] 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. 2017
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 573)
- [12] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. JDDG 2011;9 (Suppl. 2):S1–S104
- [13] 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
- [14] Pathirana D et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 Suppl 2:1-70
- [15] European Medicines Agency, Assessment Report Skilarence, EMA/412737/2017, London 2017
- [16] Glaeske G, Schick Tanz C, BARMER GEK Arzneimittelreport 2014, hg. von der BARMER GEK: Windt R, 3.2 Multiple Sklerose – Neue Therapieoptionen, Siegburg 2014 (= Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 26)
- [17] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:528-537
- [18] 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

- [19] 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;164:855-861
- [20] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:364
- [21] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-1551
- [22] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:563-571
- [23] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J.* 2014;8:18-19
- [24] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:363-370
- [25] 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 Dr. Hartmann

Datum	21.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Skilarence
Stellungnahme von	OTA Dr. Ralf Hartmann, Klinischer Direktor Hautabteilung BwKrhs Berlin, Mitglied im Vorstand Berliner Dermatologische Gesellschaft, Past-Präsident BDG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Hartmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fumarate haben einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Psoriasis-Patienten. Bisher gab es nur ein Präparat (FUMADERM). Skilarence stellt mit DMF die eigentliche Wirksubstanz der Fumarsäureester dar.	
Die Wirksamkeit der Fumarate ist in Fachkreisen unumstritten	
Fumarate haben ein sehr gut etabliertes Risikonutzenprofil	
Erste klinische Erfahrungen, aber auch vorliegende Studien (BRIDGE-Studie) zeigen ebenbürtige Ergebnisse bei geringfügig kleineren Kosten für DMF	
S3-Leitlinie nimmt eindeutig Stellung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf Seite 58-62	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

S3-Leitlinie 013-001 „Therapie der Psoriasis vulgaris“

aktueller Stand: 10/2017



AWMF

Seite 1 von 156

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

4.3.6 Fumarsäureester Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels (Koordinator: Martin Schlaeger)

Therapieempfehlungen

Konsensstärke: Starker Konsens

Kommentar

Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.

Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Fumarsäureester	
Erstzulassung von Fumarsäureestern in Deutschland	1994 (Psoriasis vulgaris, mittelschwer bis schwer)
	Nach empfohlenem Dosierungsschema

Empfohlene Initialdosis	
Empfohlene Erhaltungsdosis	Individuelle Dosisanpassung
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	Unzureichende Datenlagen [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Schweregastrointestinale Erkrankungen wie Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni Schwere Leber-oder Nierenerkrankungen
Auswahl wichtiger UAW	Gastrointestinale Beschwerden Flush Lymphopenie Eosinophilie
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Cyclosporine, Immunsuppressiva, Zytostatika und Medikamente mit bekanntem schädlichen Einfluss auf die Nieren dürfen nicht gleichzeitig mit Fumarsäureestern angewendet werden
Sonstiges	-

Dosierung und Dosierungsschema

Eine langsame Dosissteigerung nach dem etablierten Dosierungsschema gilt als Standard für die

Behandlung (Tabelle 11). Die langsame Steigerung der Dosis soll die Verträglichkeit vor allem von Seiten des Magen-Darm-Traktes verbessern.

Eine individuelle Dosisanpassung in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist erforderlich. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 1,2 g pro Tag = sechs Tabletten Fumaderm[®], welche jedoch zur effektiven Therapie nicht in jedem Fall erforderlich ist. Die meisten der mit

Seite 58 von 156

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

Fumarsäureestern behandelten Patienten benötigen zwischen zwei und vier Tabletten Fumaderm pro Tag. Gesteigert wird die Dosis bis zum ausreichenden klinischen Ansprechen. Anschließend wird durch langsame Verminderung der Dosis die individuelle Erhaltungsdosis festgestellt.

Die Therapie mit Fumarsäureestern kann spontan beendet werden, ein Rebound- Phänomen oder pustulöse Exazerbationen nach Absetzen treten nicht auf.

Der Wirkstoff im Fumarsäureestergemisch Fumaderm[®] ist Dimethylfumarat.

Tabelle 11: Dosierungsschema für die Therapie mit Fumarsäureestern

	Fumaderm [®] initial	Fumaderm [®]
Woche 1	0-0-1	
Woche 2	1-0-1	
Woche 3	1-1-1	
Woche 4		1-0-0
Woche 5		1-0-1
Woche 6		1-1-1
Woche 7		2-1-1
Woche 8		2-1-2

Woche 9		2-2-2
---------	--	-------

Zusammenfassung der Evidenz Fünf [114, 134-138]

Studien lieferten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fumarsäureestern in der Induktionstherapie. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Fumarsäureester versus Placebo

Fumarsäureester waren wirksamer als Placebo in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig).

Es gab keinen Unterschied zwischen Fumarsäureestern und Placebo gemessen am Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität niedrig). Allerdings war der Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren in der Fumarsäureester-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (Qualität moderat).

Fumarsäureester verglichen mit MTX

Es gab keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Fumarsäureestern im Vergleich zu Methotrexat bezüglich des Anteils der Patienten, die im Laufe der Studien eine mindestens 75 %ige Verbesserung (Qualität niedrig) bzw. ein 90 %ige Verbesserung des PASI- Wertes erreichen

(Qualität niedrig). Es gab keinen Unterschied zwischen Fumarsäureestern und Methotrexat gemessen am Anteil der Studienabbrecher bedingt durch unerwünschte Ereignisse (Qualität niedrig) und am Anteil der Patienten

Seite 59 von 156

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

mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität moderat) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Qualität sehr niedrig).

Fumarsäureester verglichen mit Fumarsäureestern plus Calcipotriol

Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen gemessen am Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Qualität moderat) bzw. mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität niedrig). Zur Therapiewirksamkeit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation

Gastrointestinale Beschwerden (bei bis zu 60 % der Patienten besonders in den ersten Wochen nach Therapiebeginn) und Flush-Symptome sind die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter einer Therapie mit Fumarsäureestern. Durch die Einnahme der Tabletten mit Milch kann die Magen-Darm-Verträglichkeit verbessert werden. Bei ersten Anzeichen von Flush-Symptomen kann die Gabe von 500 mg Acetylsalicylsäure helfen.

Unter einer Fumarsäureester Therapie werden häufig Leukozytopenie, Lymphozytopenie sowie eine Eosinophilie beobachtet. Bei einem Absinken der Lymphozyten unter 700/ μ l muss zunächst die Dosis halbiert werden. Kommt es dann bei Kontrolle nach 4 Wochen nicht zu einem Wiederanstieg der Lymphozyten muss die Therapie mit Fumarsäureestern beendet werden. Fallen die Lymphozyten auf einen Wert unter 500/ μ l, muss die Behandlung sofort beendet werden. Bei Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollte auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, vor allem auf neurologische Defizite, kognitive oder psychiatrische Symptome hinsichtlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), geachtet werden. Ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten ist immer vorübergehend und wird meist zwischen den Wochen vier und zehn beobachtet.

Auswirkungen auf die Nierenfunktion (Proteinurie) werden gelegentlich beobachtet und bilden sich nach heutigen Erkenntnissen nach Dosierungsreduzierung bzw. Absetzen zurück. Sehr selten kann ein sekundäres Osteomalazie-Syndrom (Fanconi- Syndrom) beobachtet werden, dann ist die Therapie mit Fumarsäureestern zu beenden.

Eine Dosisanpassung bei alten Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich, da Fumarate nicht primär über die Leber metabolisiert werden.

Vermeidung / Behandlung von UAW

Beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte zunächst eine Dosisreduktion erfolgen. Bei Persistenz muss die Therapie beendet werden.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Seite 60 von 156

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

Schwere gastrointestinale Erkrankungen Wichtige relative Gegenanzeigen
Schwangerschaft und Stillzeit

Komedikation mit MTX, Retinoiden, Psoralenen, Ciclosporin, Immunsuppressiva, Zytostatika und mit Medikamenten mit bekanntem schädlichem Einfluss auf die Niere

Arzneimittelinteraktionen

Fumarsäureester können die Nierenfunktion beeinträchtigen. Prinzipiell ist daher eine verstärkte Toxizität bei gleichzeitiger Einnahme von nephrotoxischen Substanzen möglich. Nach Fachinformation wird vor einer Interaktion mit nephrotoxischen Arzneimitteln gewarnt.

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

LaborkontrollensieheTabelle12 Maßnahmen während der Behandlung

LaborkontrollensieheTabelle12 Maßnahmen nach der Behandlung

Keine

Tabelle 12: Laborkontrollen bei der Therapie mit Fumarsäureestern

Zeitpunkt	Vor der Diagnostik Behandlung	Alle 4 Wochen Ab 4. Monat alle 8 Wochen
Blutbild*	X	X X**
Leberwerte***	X	X X
Serumkreatinin	X	X X
Urinstatus****	X	X X
Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.		

* Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differenzialblutbild ** Laut der geltenden Fachinformation muss das Blutbild und die absoluten

Lymphozyten monatlich kontrolliert werden. Die Leitliniengruppe hält 8 wöchige Abstände für ausreichend und geht nicht davon aus, dass vier wöchige Abstände zu einer größeren Sicherheit führen.

Seite 61 von 156

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

*** Transaminasen, γ GT

**** Bei wiederholt positivem Nachweis von Protein und Glucose Fanconi-Syndrom ausschließen

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Die Therapie mit Fumarsäureestern ist einfach durchzuführen, die Tabletten werden bis zu 3 x/d eingenommen. Ärztliche Kontrollen beschränken sich auf Routineuntersuchungen. Die Anwendung wird durch gastrointestinale Unverträglichkeiten eingeschränkt. Das besondere Dosierungsschema und die spezifischen UAW (u. a. gastrointestinal und Flush) erfordern eine ausgiebige Aufklärung des Patienten.

Kosten

Für Fumarsäureester betragen bei Standarddosierung (Induktion nach Label, Erhaltungsdosis: 3,5 Tbl./d, Applikation oral) die Therapiekosten im ersten Jahr 3.342,55 €.

Besonderheiten

Keine

Seite 62 von 156

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf

5.9 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat (Skilarence®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender 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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dimethylfumarat (Skilarence®) der Almirall Hermal GmbH veröffentlicht. Dimethylfumarat (Skilarence®) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für (i) Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat orale PUVA oder Secukinumab fest. Für (ii) Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht in Frage kommen, legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab fest. In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine bewertungsrelevante Studie vorgelegt wurde. Dies entspricht der Position des Herstellers im Dossier.	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar und mit Widersprüchen behaftet	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar und mit Widersprüchen behaftet Die Inhalte der vom G-BA veröffentlichten „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ zum Vorgang „Plaque-Psoriasis“ mit dem Stand August 2017 weisen Widersprüche auf und sind damit nicht nachvollziehbar im Hinblick auf die Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So enthält die Tabelle auf S. 2 eine Auflistung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO, wonach gilt: „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“ Zu diesem Kriterium der VerfO verweist der G-BA in der Tabelle auf S. 2 zunächst auf die zurückliegenden Beschlüsse zu Secukinumab vom 17.08.2017 sowie zu Ixekizumab vom 17.08.2017. Beide Beschlüsse werden jedoch im Dokument nicht weiter aufgeführt. Stattdessen stellt der G-BA in seiner Literaturrecherche den inzwischen nicht mehr aktuellen Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 dar. Damit ist unklar, auf welcher Grundlage der G-BA seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen hat. Generell ist zudem anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA 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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.10 Stellungnahme des BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	22.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Skilarence®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (im Folgenden „BPI“) nimmt zu einer Dossierpflicht von Skilarence® nachfolgend Stellung.	

Keine Dossierpflicht von Dimethylfumarat/Skilarence® I. Der BPI ist der Auffassung, dass für Skilarence®/Dimethylfumarat keine Dossierpflicht besteht. Skilarence® unterliegt nicht der Zusatznutzenbewertung nach § 35a SGB V, da es sich bei DMF nicht um einen neuen Wirkstoff handelt: Der BPI begründet seine Auffassung wie folgt: 1. Bei DMF handelt es sich nicht um einen neuen Wirkstoff gem. § 35a SGB V, § 2 Abs. 1 AM-NutzenV. Danach gilt ein Wirkstoff dann als neu, wenn seine Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Der Wirkstoff gilt so lange als neu, wie nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften Unterlagenschutz besteht. In der Begründung der AM-NutzenV wird hierzu ausgeführt, dass der betreffende Wirkstoff nicht mehr neu ist, wenn er seit mindestens 10 Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wurde. Wörtlich heißt es: <i>„Die Neuregelung gilt damit beispielsweise nicht für Generika oder sonstige Arzneimittel mit Wirkstoffen, deren Wirkung der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannt ist. Allgemein bekannt ist ein</i>	<i>Siehe Seite 36/37</i>
---	---------------------------------

Wirkstoff, wenn er seit mindestens 10 Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird.“

2. Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen kann der Wirkstoff DMF nicht mehr als „neu“ bewertet werden. DMF ist als Bestandteil des Wirkstoffgemisches aus verschiedenen Estern und Salzen der Fumarsäure im Arzneimittel Fumaderm® enthalten. Fumaderm® ist seit 1994 in Deutschland auf dem Markt verfügbar und fest etablierter Bestandteil in der Versorgung von Patienten mit Psoriasis. Damit ist DMF in der medizinischen Wissenschaft mehr als 10 Jahre bekannt und unterliegt nicht der Zusatznutzenbewertung durch den G-BA.
1. Der G-BA hat sich mit der Frage, ob es sich bei DMF um einen neuen Wirkstoff handelt, bereits in der Zusatznutzenbewertung für das Arzneimittel Tecfidera® befasst. In seinem Beschluss vom 16. Oktober 2014 hat der G-BA hierzu entschieden, dass es sich bei DMF um einen neuen Wirkstoff handeln würde. Dieser Beschluss des G-BA stützte sich wiederum auf den Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 30. Januar 2014 über die Erteilung der Zulassung für das Arzneimittel Tecfidera®¹. Im Zulassungsverfahren für Tecfidera® wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA die Auffassung vertreten, dass es sich bei DMF und dem weiter in Tecfidera® enthaltenen Bestandteil Monomethylfumarat („MEF“) um zwei eigenständige Wirkstoffe handele. Hieraus hat der G-BA in seiner Beschlussfassung zu Tecfidera® abgeleitet, dass es sich bei DMF um einen neuen Wirkstoff handeln würde. Allerdings lässt sich den Ausführungen des CHMP gerade

¹ DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 30.1.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel „Tecfidera“

nicht entnehmen, dass es sich bei DMF um einen neuen Wirkstoff handeln würde. Denn zu der Frage, ob DMF ein neuer oder bekannter Wirkstoff ist, enthält der Durchführungsbeschluss keine Aussage. Es wird lediglich festgestellt, dass es sich bei DMF und MEF Salzen um zwei eigenständige Wirkstoffe handelt.

3. Im Zulassungsverfahren ist der CHMP zu dem Ergebnis gelangt, für Tecfidera® **keinen** New Active Substance-Status („NAS-Status“) zu vergeben. Zwar ist der CHMP zunächst zu dem Ergebnis gelangt, dass MEF und DMF unterschiedliche aktive Substanzen seien und hat daher für Tecfidera® zunächst einen NAS-Status vergeben. Diese Entscheidung hat das CHMP jedoch in einer Post-Opinion Note zum European Public Assessment Report (EPAR)² für Tecfidera® revidiert. Im EPAR heißt es insoweit wörtlich:

„In view of this evolution of the regulatory considerations, as reflected in the recital of the Commission Decision, the final statement in the CHMP opinion that “the active substance of Tecfidera, dimethyl fumarate, is a new active substance” is obsolete.“

(vgl. EPAR zu Tecfidera® v. 26.11.2013, S. 126 „Post-Opinion Note“)

Der CHMP vertritt damit nicht die Auffassung, dass es sich bei DMF in Tecfidera® um eine New Active Substance und damit einem neuen Wirkstoff handeln würde. Eine arzneimittelrechtliche Grundlage, Skilarence® mit dem Wirkstoff DMF als neuen Wirkstoff in die

² CHMP Assessment report – Tecfidera (EMA/800904/2013 Corr. 1)

Zusatznutzenbewertung nach § 35a SGB V einzubeziehen, fehlt damit. 4. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass in den Durchführungsbeschlüssen der Europäischen Kommission zur Zulassung von Arzneimitteln im zentralen Zulassungsverfahren regelmäßig unter Ziff. 3 festgestellt wird, ob der zugelassene Wirkstoff eine „New Active Substance“ ist. Für Skilarence® mit dem Wirkstoff DMF wurde kein entsprechender NAS-Status vergeben³. 5. Dass es sich bei DMF um einen bekannten Wirkstoff handelt, ergibt sich darüber hinaus aus den arzneimittelrechtlichen Regelungen über die Verschreibungspflicht von DMF. § 48 Abs. 1 AMG regelt, welche Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterliegen. Hierzu gehören gem. § 48 Abs. 1 Nr. 3 AMG zunächst Arzneimittel, die Stoffe mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen enthalten. Die Verschreibungspflicht für DMF beruht allerdings seit 2005 nicht mehr auf dieser Grundlage, sondern auf § 48 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 AMG i.V.m. der gem. Abs. 2 erlassenen Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (AMVV). Die Verschreibungspflicht von DMF ist also heute gerade nicht mehr darauf gestützt, dass es sich um einen in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkstoff handelt, sondern beruht auf dem abstrakten Gefährdungspotenzial von DMF. 6. Der G-BA hat sich im Zusatznutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Ivermectin in der Anhörung vom 5. Oktober 2015 ebenfalls mit der Frage befasst, ob es sich bei dem Arzneimittel Soolantra® mit dem Wirkstoff Ivermectin um ein	
--	--

³ DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 23.6.2017 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel „Skilarence - Dimethylfumarat“

Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff handelt. Dies hat der G-BA unter Hinweis auf Ausführungen in der Fachinformation (Ziff. 11) bejaht. Ziff. 11 der Fachinformation von Soolantra^{®4} enthielt den ausdrücklichen Hinweis, dass Ivermectin in der zugelassenen Indikation in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Ein solcher ausdrücklicher Hinweis fehlt hingegen in der Fachinformation von Skilarence[®]/Dimethylfumarat.

M.

- II. Aus Sicht des BPI ergibt auch ein Umkehrschluss aus § 2 Abs. 1 S. 3 Nr. 1 VerfO G-BA, 5. Kapitel, dass es sich bei Skilarence[®] mit dem Wirkstoff DMF nicht um einen neuen Wirkstoff handelt, der der Zusatznutzenbewertung unterliegt. Denn Skilarence[®] soll in der gleichen Indikation nämlich zur Behandlung der Psoriasis, zugelassen werden, wie das bereits im Markt verfügbare Fumaderm[®].

§ 2 Abs. 1 S. 3 Nr. 1 VerfO G-BA, 5. Kapitel, regelt die AMNOG-Pflicht von Fixkombinationen. Danach ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen, die Unterlagenschutz genießt, nur dann als neu im Sinne des Zusatznutzenbewertungsverfahrens anzusehen, wenn sie mindestens einen neuen Wirkstoff enthält oder, sofern die Kombination ausschließlich aus bekannten Wirkstoffen besteht, das Anwendungsgebiet der Kombination mit dem Anwendungsgebiet der einzelnen Wirkstoffe jeweils ganz oder teilweise nicht übereinstimmt. Die Kombination bekannter Wirkstoffe unterliegt damit nur der Zusatznutzenbewertung, wenn die „neue“ Kombination für ein anderes Anwendungsgebiet als die bekannten einzelnen Substanzen zugelassen wird. Im Umkehrschluss ergibt sich daraus, dass ein Wirkstoff, der aus einer bekannten Kombination herausgelöst wird, nur dann als „neuer“ Wirkstoff“ bewertet werden kann, sofern er für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassen wird

⁴ Fachinformation Soolantra

als die „bekannte“ Kombination. Die Herauslösung des Wirkstoffes DMF aus dem Wirkstoffgemisch DMF/MEF erfolgt aber gerade nicht für die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes. Vielmehr sind die Anwendungsgebiete der Arzneimittel Skilarence® und Fumaderm® identisch. Insoweit weicht der vorliegende Sachverhalt auch von dem Zusatznutzenbewertungsverfahren für Tecfidera® ab.

III. Aus diesem Grund käme auch eine Zusatznutzenbewertung auf der Grundlage des § 35a Abs. 6 SGB V nicht in Betracht. Mit dieser durch das AM-VSG eingeführten Vorschrift soll es im begrenzten Umfang ermöglicht werden, auch Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen in die Zusatznutzenbewertung einzubeziehen. Voraussetzung hierfür ist zunächst, dass es sich um ein Arzneimittel mit einer neuen Zulassung und neuem Unterlagenschutz handelt. Der G-BA hat in § 16 seiner Verfahrensordnung, 5. Kapitel, weitere Einzelheiten zur Einbeziehung in die Zusatznutzenbewertung geregelt. Danach kann eine Nutzenbewertung insbesondere für Arzneimittel veranlasst werden, deren Anwendungsgebiet **von dem Anwendungsgebiet der Arzneimittel mit denselben bekannten Wirkstoffen abweicht**. Eine Abweichung kann sich aus Veränderungen in einem Anwendungsgebiet ergeben, die im Vergleich zu dem Anwendungsgebiet des Arzneimittels mit demselben bekannten Wirkstoff einem anderen Therapiegebiet zuzuordnen sind. Wie bereits ausgeführt, weicht das Anwendungsgebiet von Skilarence® nicht von dem Anwendungsgebiet von Fumaderm® ab. Beide Arzneimittel sind zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Vulgaris zugelassen. Damit würde ein Zusatzbewertungsverfahren für Skilarence® auf der Grundlage des § 35a Abs. 6 SGB V gegen die vom G-BA in seiner Verfahrensordnung festgelegten Kriterien verstoßen.

Literatur

DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 30.1.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel „Tecfidera“

CHMP Assessment report – Tecfidera (EMA/800904/2013 Corr. 1)

DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 23.6.2017 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel „Skilarence -Dimethylfumarat“

Fachinformation Soolantra

5.11 Stellungnahme der Leo Pharma GmbH

Datum	<< 23.01.2018 >>
Stellungnahme zu	<<Dimethylfumarat/Skilarence® (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-316)>>
Stellungnahme von	<< LEO Pharma GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Leo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Aus Sicht der LEO Pharma wird im vorliegenden Verfahren das <i>Prinzip</i>, die „best verfügbare Evidenz (-stufe)“ für die Nutzenbewertung heranzuziehen, nicht ausreichend umgesetzt (gem. 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA, § 5 – Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer). Unter Verweis auf die zu kurze Behandlungsdauer (16 Wochen) der BRIDGE Studie argumentieren sowohl das IQWiG (Dossierbewertung A 17-49, S. 6) als auch der pU, dass die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet ist. Diese Auffassung wird von LEO Pharma zwar geteilt, allerdings sollten im vorliegenden Fall die Besonderheiten der sehr vergleichbaren Wirkstoffe, die Besonderheiten der BRIDGE-Studie und die Besonderheiten der bisherigen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet gewürdigt werden. Es wäre zu prüfen, ob ggf. ein Anhaltspunkt vorliegt, dass der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer ist, als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Nach unserer Auffassung der Studienlage liegt dieser Schluss zumindest für die Population der Fragestellung 2 nahe.	

Stellungnehmer: Leo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Um best verfügbare Evidenz zu erlangen, ... : 1) wäre Seitens des pU zumindest zu prüfen gewesen, wie ähnlich sich die beiden in der BRIDGE Studie untersuchten Interventionen sind, so dass, bei hinreichender Ähnlichkeit, auch Studien mit Fumarsäureestern für die Abschätzung eines Zusatznutzens bedingt zu berücksichtigen wären. Insbesondere, da für Fumarsäureester hinreichend lange direkt vergleichende Untersuchungen zu einer benannten ZVT (Secukinumab) vorliegen. 2) wäre bezugnehmend auf die zu kurze Behandlungsdauer ebenso zu prüfen gewesen, ob eine Extrapolation der Daten auf 24 Wochen möglich ist, da der Zeitpunkt Woche-16 gemäß neuer AWMF-Leitlinie durchaus anerkannt ist, um die Wirksamkeit einer Intervention gut abschätzen zu können, da nachfolgend im Regelfall keine größeren Änderungen bzgl. der Wirksamkeit mehr zu erwarten sind. 3) wären nachfolgende Analysen hilfreich. Da die Therapie mit Dimethylfumarat eine durchgehende Verabreichung der Medikation nicht strikt vorsieht, könnte nach 16 Wochen, bei Erreichen von Erscheinungsfreiheit bzw. des Behandlungsziels, die Medikation zulassungskonform auch vorübergehend vollständig ausgesetzt werden. Sollte zu	

Stellungnehmer: Leo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 24 (ein gem. Studienprotokoll für eine Visite mit Endpunkterhebung vorgesehener Zeitpunkt) die Erscheinungsfreiheit noch anhalten, wäre ein Wiederaufnehmen der Medikation nach wie vor nicht zwingend. Eine Auswertung der Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erscheint damit zulassungskonform möglich, auch wenn nach Studienprotokoll die aktive Behandlung bereits beendet war. Vorgeschlagene Änderung: Um die „best verfügbare Evidenz“ zu bekommen, wären die Aspekte gem. Punkt 1 und 2 zu klären, bzgl. Punkt 3 wäre ggf. eine Auswertung beim pU anzufragen.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.12 Stellungnahme Professor Augustin

Datum	23.01.2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat IQWiG Bericht A17-49
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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]). 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. Diese Parameter – und damit sowohl die objektive wie die subjektive Krankheitslast - sind auch Bestandteil des konsentierten Satzes an Qualitätsindikatoren [9] und der Nationalen Versorgungsziele zur Psoriasis [7,13]. Die Einbussen an Lebensqualität können erheblich sein [15] und übertreffen die vieler anderer chronischer Krankheiten (Rapp, [3]). 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	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unterstützung gegen Stigmatisierung und für mehr Versorgungsqualität auf. Diese Versorgungsqualität hat sich in Deutschland zwischen 2005 und 2018 im Zuge eines von Dermatologen geführten Versorgungsprogrammes erheblich verbessert [7-11], was u.a. im vermehrten Einsatz von Systemtherapeutika bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis begründet ist. Gemäß der deutschen AWMF-S3-Leitlinie wie auch der analogen europäischen Leitlinie besteht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut grundsätzlich eine Indikation für eine systemische Therapie, für die in Deutschland derzeit 14 Wirkstoffe zu Verfügung stehen. Die Phototherapie (UV-Therapie) mit ihren Varianten wie Schmalspektrum-311- und PUVA-Therapie wird ebenfalls in ausgewählten Fällen empfohlen, stellt aber keine Systemtherapie dar. Mit dem ersten Dimethylfumarat-Monopräparat Skilarence wird ein systemisches Antipsoriatikum in die Versorgung gebracht, welches hinsichtlich Wirkung, Wirksamkeit und Nebenwirkungen nach den vorliegenden Studiendaten keine relevanten Unterschiede zum Bestandspräparat Fumaderm aufweist. Letzteres stellt eine Mischung verschiedener Fumarsäureester da und ist in Deutschland das meistverordnete systemische Antipsoriatikum. Aufgrund seiner jahrzehntelangen Verfügbarkeit in der Versorgung liegen für Fumaderm umfassende Langzeiterfahrungen vor. Im Deutschen Psoriasisregister PsoBest ist Fumaderm unter ca. 7.500 beobachteten Patienten mit über 4.000 exponierten, darunter etwa 2.900 therapienaiven Patienten das Präparat mit der höchsten fallzahlbezogenen Behandlungsprävalenz. Die Sicherheitsdaten aus PsoBest lassen Fumaderm als ein sicheres Präparat hinsichtlich	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwerer unerwünschter Ereignisse erkennen. Relevant erhöhte Raten von nicht schweren unerwünschten Ereignissen finden sich insbesondere bei gastrointestinalen Störungen, Flush an der Haut und vereinzelt Kopfschmerzen (Reich 2015, 20). Diese Effekte sind teilweise dosisabhängig, so dass nach Zulassungstext und klinischer Praxis stets eine Induktion mit aufsteigenden Dosierungen erfolgt. Dennoch kommt es bei etwa 20 % der ersteingestellten Patienten innerhalb der Induktionsphase zu einem Abbruch, weitere nebenwirkungsbedingte Therapiebeendigungen erfolgen mit signifikant höherer Häufigkeit als bei den anderen Systemtherapeutika auch im Anschluss. Bei etwa 15 % der Patienten kommt es im Therapieverlauf zu einer Lymphopenie, seltener zu anderen Blutbildverschiebungen. Erstere war in Verbindung mit einzelnen publizierten Fällen von PML Anlass für ein verstärktes Sicherheitsmanagement bei Fumaderm. Die Langzeit-Behandlungsverläufe im deutsche Psoriasis Register PsoBest lassen erkennen, dass die behandelnden Dermatologen etwaige Lymphopenien frühzeitig erkennen und durch Dosisreduktion oder Therapiewechsel adäquat reagieren. In diesen Fällen besteht kein nachgewiesenes Risiko von PML. Skilarence als Dimethylfumarat und damit als erste zugelassene Monosubstanz weist nach den Daten der Bridge-Studie vergleichbare Eigenschaften zu Fumaderm in Wirkung und Nebenwirkungen auf, so dass hinsichtlich Indikationsstellung und Patientenmanagement vergleichbare Maßgaben vorliegen. Allerdings wurde das Monitoring nach Vorgaben der EMA vereinfacht und damit eine noch patientengerechtere Versorgung erreicht. In den ersten Monaten der Verfügbarkeit von Skilarence in Deutschland hat sich in Q4/2017 gezeigt, dass ein markanter Teil an Patienten mit der Indikation zur Neueinstellung auf Fumarsäureester bereits auf Skilarence	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statt auf Fumaderm eingestellt wird. Des Weiteren werden im Psoriasisregister PsoBest vielfach Umstellungen von Fumaderm auf Skilarence beobachtet, ohne dass es zu relevanten Sicherheits- oder Unverträglichkeitssignalen gekommen ist. Aus Sicht der Versorgungsforschung liegt mit Skilarence somit ein systemisches Antipsoriatikum vor, das in seinen Charakteristika dem Fumaderm sehr nahe kommt und dieses in der Versorgung erkennbar ablöst. Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD) und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Bezugnahmen:

Secukinumab - 2015-06-01-D-167, Secukinumab - 2016-04-04-A15-53, Secukinumab - 2017-06-04-A-17-08, Ixekizumab - 2017-06-04-A-17-07, Brodalumab - 2017-12-20,A17-42

Stellungnehmer: Prof. 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)
3	Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat Stellungnahme: Wie bereits in den vorausgehenden Stellungnahmen zu Secukinumab und Ixekizumab ausgeführt, stellt die orale PUVA-Therapie keine Systemtherapie dar. Hier liegt eindeutig ein topisches, nicht systemisches Wirkprinzip vor. Dies wird insbesondere dadurch unterstrichen, dass die alleinige UV-Therapie topisch wirksam, die orale Gabe des Psoralens jedoch klinisch unwirksam ist und beide zusammen nur an UV-bestrahlten Arealen wirken. Auch die fotobiologischen Daten zur Psoriasis sprechen dagegen, dass bei der oralen PUVA-Behandlung ein nennenswerter systemischer Wirkeffekt vorliegt. Wir raten dringend dazu, in den Bewertungsverfahren von IQWiG und GBA von der impliziten oder expliziten Zuordnung der PUVA-Therapie zu den Systemtherapien Abstand zu nehmen. Insoweit ein Zulassungstext die Formulierung enthält „ ..angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.“, ist die Fototherapie nicht als systemische Therapie anzusehen.	Die orale PUVA-Therapie wird im Beschluss zu Dimethylfumarat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt.

Stellungnehmer: Prof. 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)
3/4	Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.“ Stellungnahme: Aus Patientensicht stellt nach allen Studiendaten zu Patientennutzen jeder gewonnene Tag zusätzlicher Lebensqualität einen Wert dar, insbesondere auch in der Induktionstherapie. Auch Studien mit einer Dauer von 12 oder 16 Wochen sind daher grundsätzlich in die Nutzenbewertung heranzuziehen.	Im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung wird zur Bewertung eines Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.
7	Zitat: „Im Modul 4 A stellt der pU zwar fragestellungsübergreifend Ergebnisse der Studie BRIDGE dar [3]. Bei dieser Studie handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumarsäureester Präparat (Fumaderm) und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris. Die Behandlung in der Studie BRIDGE erfolgte über den Zeitraum von 16 Wochen. Für die zu bewertende chronische Erkrankung wird jedoch eine Minstdauer von 24 Wochen als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 2.2). Folglich ist die Studie BRIDGE für die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat nicht geeignet.“ Stellungnahme:	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	Sowohl das pharmazeutische Unternehmen wie auch das IQWiG schließen die Daten der Bridge-Studie (Mrowietz 2017, 21) wegen ihrer 16 wöchigen Beobachtungszeit aus der Bewertung aus. Dem ist zu widersprechen. Die ersten 16 Therapiewochen stellen die komplette Induktionsphase nach Leitlinie dar und weisen eine Relevanz per se auf. Ein Patientennutzen kann für diesen vier-monatigen Zeitraum bereits abgelesen werden, da jede Woche und sogar jeder Tag einer Symptomkontrolle wie auch gewonnener Lebensqualität relevant sind. Der Evaluationszeitpunkt zu Woche 16 stellt zudem einen Prädiktor der Langzeit-Response und damit einen wichtigen Entscheidungsknotenpunkt dar und muss in Studien bei klarem Ergebnissen nicht unnötig verlängert werden. Im vorliegenden Falle ist in keiner Weise zu erwarten, dass sich die weitgehend identischen Verläufe von Fumarsäureestern (Fumaderm) und Dimethylfumarat, wie sie 16 Wochen lang bestehen, in der nachfolgenden Zeit relevant verändern. Es wäre unethisch, in einer solchen Situation die Laufzeit der Studie unnötig zu verlängern. Die stellungnehmenden Verbände empfehlen dem Gemeinsamen Bundesausschuss, hier bei einer praktikablen Lösung zu bleiben. Gleiches gilt für Studien, in denen eine besonders hohe Überlegenheit einer Substanz zu erwarten ist, etwa im Vergleich hochpotenter Biologika mit Fumarsäureestern oder MTX. Dieser Fehler wurde bereits in vorausgehenden Stellungnahmen zu Systemtherapeutika bei Psoriasis moniert.	

Stellungnehmer: Prof. 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. 19	Zitat: „Der Verbrauch von Ciclosporin, Methoxsalen-Tabletten und Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [7,28,31]. Der pU rechnet gemäß Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 76,3 kg [32]. Stellungnahme: Menschen mit Psoriasis haben in Deutschland nach den Daten des Deutschen Psoriasis-Registers (ca. n=7.400) ein mittleres Gewicht von 86,5 kg. Wir empfehlen nochmals, bei den gewichtsabhängig dosierten Arzneimitteln statt theoretischer die realen relevanten Verbrauchsdaten und Kosten anzusetzen.	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.
S. 18	Zitat: „Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat-Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt“ Und S. 24 Zitat: „Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient“	Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.

Stellungnehmer: Prof. 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)
	Stellungnahme: Die Jahrestherapiekosten von Methotrexat entsprechen nicht der Versorgungsroutine, da sie den Einsatz von parenteralen Zubereitungen nicht berücksichtigen. Für diese bestehen aber feste Indikationen, die nicht durch orale Applikation ersetzbar sind. Die vom IQWiG implizit unterstellte Unwirtschaftlichkeit der s.c. Injektionen kann nicht nachvollzogen werden.	
32	Zitat: „Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“ Stellungnahme: Für die moderne Immuntherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis gibt es in Deutschland eine größere Zahl bekannter Expertinnen und Experten, die durch ihre Publikationen in internationalen Journalen sowie durch ihre Tätigkeiten u.a. in den regionalen Psoriasisnetzen weithin bekannt sind. Zudem sind viele der deutschen Psoriasis-Experten als Teilnehmer der internationalen klinischen Forschung mit den antipsoriatischen Systemtherapeutika	

Stellungnehmer: Prof. 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)
	schon bei Zulassung gut vertraut. Es ist zu bedauern, dass deren Expertise für den IQWiG-Bericht nicht genutzt wird. Es sei daher der Kommentar erlaubt, dass sich diese Experten nicht zuletzt wegen der fehlenden Transparenz des Expertenbeitrages im derzeitigen IQWiG-Verfahren und des fehlenden Zuganges zu gutachtenrelevanten Informationen gegen eine Gutachterschaft entscheiden. Aus Sicht der Fachgesellschaft und der Experten in den Psoriasisnetzen sollte die Verfahrensweise hier grundlegend revidiert werden.	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Dimethylfumerat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2018
von 13.54 Uhr bis 14.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Lorenz

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

Herr Dr. Diemert

Frau Dorn

Herr Dr. Ocker

Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Herr Dr. Dichter

Herr Plesnila-Frank

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

Herr Dr. Bartz

Herr Mensch

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **LEO Pharma GmbH:**

Herr Dr. Macheleidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr6

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Reinhardt

Frau Stelzner

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anders

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und PsoNet e. V. (DDG/PsoNet):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer vom **Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Klinischer Direktor Hautabteilung:**

OTA Herr Dr. Hartmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses in einem Verfahren, bei dem Sie dem Grunde nach schon infrage stellen, ob es überhaupt der frühen Nutzenbewertung zugänglich ist; darüber werden wir uns sicherlich noch unterhalten. Es geht um Dimethylfumerat zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. Die eine spannende Frage, die wir sicherlich erörtern sollten und werden, ist, ob aus der bezugnehmenden Zulassung, auf die Sie sich berufen, abzuleiten ist, dass auf keinen Fall ein Anwendungsfall des § 35a, altbekannter Wirkstoff mit komplett neuem Anwendungsgebiet und komplett neuem Unterlagenschutz, gegeben ist. Wir vertreten die Auffassung, dass hier ein weitgehender Unterlagenschutz, der eine frühe Nutzenbewertung eines altbekannten Wirkstoffes rechtfertigt, gegeben ist. Aber sei es drum, darüber werden wir uns gleich unterhalten müssen. Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Basis unseres heutigen Termins ist die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2017. Zu dieser Dossierbewertung haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer Almirall Stellung genommen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, die Berliner Dermatologische Gesellschaft, weitere pharmazeutische Hersteller: Abbvie, Biogen, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Medac und Novartis, und von den Verbänden der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst für unser Protokoll darauf hinweisen, dass wir Wortprotokoll führen und ich Sie deshalb darum bitten muss, jeweils Ihren Namen und die entsendende Institution oder Fachgesellschaft zu nennen und das Mikrofon zu benutzen, wenn Sie sich äußern. Ich muss auch die Anwesenheit überprüfen. Es müssten da sein für Almirall Herr Dr. Diemert, ist da, Frau Dorn auch da, Herr Dr. Ocker, ja, Frau Dr. Sickold, auch da, dann müssten für Biogen da sein Herr Dr. Dichter, ja, und Frau Plesnila-Frank, ja, für den BPI Herr Anders, ja, und Herr Dr. Wilken auch, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und PsoNet e.V. Herr Prof. Dr. Augustin, auch da, für Janssen-Cilag Herr Gruppe, ja, und Herr Mensch, ja, der Vertreter von LEO Pharma kommt später oder ist vielleicht schon da, Herr Dr. Macheleidt? – Nein, noch nicht. Dann Herr Bahr von Medac, ja, und Herr Erdmann, immer noch auf den gleichen Plätzen, dann Herr Dr. Reinhard von Novartis, ja, und Frau Stelzner, ja, dann Herr Dr. Hartmann vom Bundeswehrkrankenhaus, der für die Berliner Dermatologische Gesellschaft Stellung genommen hatte, ja, okay, dann Frau Melchior und Herr Dr. Werner vom vfa. Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir beginnen.

Ich hatte eben einleitend schon gesagt: Dimethylfumerat - eigentlich nichts Neues, seit vielen Jahren bekannt und jetzt eben hier mit einer Zulassung, über die zunächst sicherlich in Ihrer einleitenden Bemerkung auch diskutiert wird hinsichtlich der Frage, ob hier ein Anwendungsfall des § 35a (neu) in der erweiterten Fassung vorliegt, der eine Bewertung altbekannter Wirkstoffe mit komplett neuem Anwendungsgebiet und neuem Unterlagenschutz zulässt. Neben dieser juristischen Fragestellung sollten wir uns inhaltlich mit der Frage auseinandersetzen – Herr Augustin hatte dazu Stellung genommen; ich glaube, Herr Hartmann auch –, wie die von der EMA identifizierten Risiken hinsichtlich Infektionen zu bewerten sind. Da ist in der Stellungnahme gesagt worden, das sei alles beherrschbar und in irgendeiner Form auch planbar und in ein Behandlungskonzept einzubeziehen. Das sind aber Fragestellungen, die sicherlich

nicht abschließend sind. Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend Stellung zu nehmen und dann gucken wir einmal, was es an Fragen gibt. Zum Wirkstoff als solchen gibt es, glaube ich, nicht viel; der ist ja doch schon so bekannt, dass man ihn in vielen Bereichen kennt. Bitte schön, Frau Sickold, ich nehme an, Sie beginnen.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, wir bedanken uns für die Einladung und die Gelegenheit, hier noch einmal vor Ihnen über unser Produkt Skilarence sprechen zu können. Ich würde gern kurz meine Kollegen vorstellen. Die beiden Herren Herr Dr. Ocker und Herr Dr. Diemert sind beide zuständig für die medizinischen Aspekte von Skilarence, Frau Dorn ist Market Access Managerin und zuständig für die Dossiererstellung. Mein Name ist Silvia Sickold, ich verantworte den Bereich Market Access. Unser Unternehmen Almirall Hermal ist ein spezialisiertes Unternehmen, das seit Jahrzehnten in der Dermatologie aktiv ist. Wir vertreiben topische und systemisch anzuwendende Medikamente für zahlreiche Hauterkrankungen. Wie Sie schon eingangs erwähnten, geht es heute um den Fumarsäureester Dimethylfumerat, der von Almirall zur Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, unter dem Handelsnamen Skilarence im letzten Oktober eingeführt wurde. Da Sie sich hier im Gemeinsamen Bundesausschuss schon häufiger mit dem Thema Schuppenflechte auseinandergesetzt haben, wollte ich jetzt zur Erkrankung nur einen kurzen Abschnitt sagen. Sie wissen um die Schwere dieser chronischen entzündlichen Erkrankung. Zum einen belasten die Patienten die Hautsymptome, aber auch weitere Begleiterkrankungen wie Gelenkbeteiligung bedeuten für die Patienten eine starke Beeinträchtigung, einen großen Behandlungsaufwand und eine stark verminderte Lebensqualität. Nicht zuletzt werden die Patienten aufgrund ihrer Hauterkrankung auch sozial ausgegrenzt.

Wie Sie schon eingangs sagten, ist der Punkt mit der Dossierpflicht für uns ein ganz wichtiger Punkt, deswegen wollte ich kurz auf die Entwicklung der Fumarsäureester und der Anwendung in der Dermatologie eingehen. Als zweiten Punkt wollten wir noch kurz Stellung nehmen zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Frage, ob im Teilanwendungsgebiet A die Wirkstoffe in einem Alternativverhältnis zueinander zu sehen sind, und im Anwendungsgebiet B stellt sich für uns die Frage, ob alle Wirkstoffe inkludiert sind.

Vielleicht kurz zum ersten Punkt: Wie wurden die Fumarsäureester eigentlich entwickelt und warum gibt es heute ein Dimethylfumerat auch in der Psoriasis als Monozubereitung? 1994 wurde das Fumarsäureestergemisch Fumaderm in Deutschland zugelassen, nachdem schon seit den 1950er-Jahren bekannt war, dass die Fumarsäureester eine Wirkung in der Psoriasis entfalten. Fumaderm entwickelte sich dann im Laufe der Jahre zu einem Standardtherapeutikum für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris. Bislang war nur Fumaderm als Fumarat-Therapie in Deutschland verfügbar. Skilarence ist also das zweite Produkt, um eine Fumarsäureester-Therapie in der Psoriasis durchzuführen. Fumaderm enthält neben dem Wirkstoff Dimethylfumerat, der in Skilarence als Monozubereitung vorliegt, noch drei weitere Monoethylester der Fumarsäure in unterschiedlichen Anteilen. Dass allerdings Dimethylfumerat die relevante Wirkkomponente darstellt, ist schon sehr lange bekannt. In den 1990er-Jahren wurden verschiedene Studien erstellt, die zeigen, wenn man Dimethylfumerat-Mono einsetzt, erzielt man die gleiche Wirkung beim Patienten wie beim Einsatz von Fumaderm, vorausgesetzt, die Mengen des verwendeten Dimethylfumerats sind äquivalent. So lag es also nah, ein Produkt zu entwickeln, das allein aus der Monosubstanz Dimethylfumerat besteht. Da es jetzt für Dimethylfumerat auch schon reichlich Evidenz eben über die jahrzehntelange Anwendung der Fumarsäureester gab, war es für die EMA ausreichend, dass wir eine Studie auflegen, die zeigt,

dass Dimethylfumerat-Mono und das Fumaderm therapeutisch vergleichbar sind. Für die Zulassung haben wir also eine dreiarmlige Studie konzipiert: zum einen gegen Placebo, zum anderen gegen Fumaderm. Diese Studie umfasste insgesamt 700 Patienten, und wir konnten in dieser Studie eine Überlegenheit gegen Placebo und eine Nichtunterlegenheit und somit eine therapeutische Vergleichbarkeit gegenüber dem Vielstoffgemisch Fumaderm zeigen. Wir haben diese Studie auch explizit in unser Dossier aufgenommen, wohl wissend, dass der Gemeinsame Bundesausschuss eigentlich eine Studie über 24 Wochen fordert für die Nutzenbewertung. Unsere Studie hatte eine Laufzeit von 16 Wochen; aber wir wollten noch einmal explizit darstellen, dass sowohl Skilarence als auch Fumaderm therapeutisch vergleichbar sind. Die EMA hat dann im Zulassungsverfahren die komplett vorliegende Evidenz, die zu Dimethylfumerat und den Fumarsäureestern vorliegt, bewertet und in der Zusammenschau mit der BRIDGE-Studie die entsprechende Zulassung erteilt.

Daher vertreten wir den Standpunkt, dass Dimethylfumerat ein lang bekannter Wirkstoff in der Psoriasis ist, und haben das Dossier daher auch vorbehaltlich dieser Feststellung eingereicht. Wir bitten also den Gemeinsamen Bundesausschuss, auch noch einmal zu prüfen, inwieweit eine Dossierpflicht gegeben ist. Denn selbst wenn man Dimethylfumerat als bekannten Wirkstoff ansehen würde und ihn aufrufen würde, so gilt es zu bedenken, dass die Indikation und die Population exakt dieselben Patienten einbezieht wie unter Fumaderm. Zum zweiten Punkt, der Zusammensetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, möchte ich noch Folgendes kurz ausführen. Wir haben die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population A mit den Wirkstoffen Methotrexat, Cyclosporin, Fumarsäureester, Secukinumab und orale PUVA. Die Wirkstoffe im Teilanwendungsgebiet B, also der Secondline-Indikation, umfassen die Wirkstoffe Adalimumab, Ustekinumab, Infliximab und Secukinumab. Wir vertreten den Standpunkt, dass im Teilanwendungsgebiet B alle in der Indikation zugelassenen und in der Anwendung bewährten und in den Leitlinien empfohlenen Biologika aufzuführen sind; somit gibt es für uns keinen Grund, das Etanercept auszuschließen. Die Begründung, dass die geringere Wirksamkeit ausschlaggebend war, Etanercept nicht mit in die Liste der Wirkstoffe aufzunehmen, kann ich aus unserer Sicht nicht tragen, da die Wirkstoffe sowieso insgesamt unterschiedlich wirksam sind. Dies haben wir zuletzt durch die Bewertung von Secukinumab gesehen, was auch dem Ustekinumab wiederum überlegen war. Auch in der Versorgung ist das Etanercept sowohl als Original als auch als Biosimilar häufiger in der Verwendung als beispielsweise das Infliximab. Das geht beispielsweise aus den Daten hervor, die das PsoBest Register regelmäßig auf seiner Website publiziert. Deswegen vertreten wir den Standpunkt, dass auch im Teilanwendungsgebiet B neben den genannten Biologika noch Etanercept aufzunehmen sei.

Nun noch zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet A. Hier sind die Wirkstoffe nebeneinander durch eine Oder-Verknüpfung aufgeführt; das suggeriert so etwas, als dass die Wirkstoffe in einem Alternativverhältnis zueinander stehen würden und in der Therapie austauschbar wären. Tatsächlich stellen aber aus unserer Sicht diese Wirkstoffe keine Alternativen dar, sondern unterscheiden sich zum einen in der Wirksamkeit, zeigen dort auch unterschiedliche Profile und in den zugelassenen Indikationen und auch, was die Empfehlung zur Langzeitanwendung angeht. Die große Heterogenität dieser Wirksamkeit wurde beispielsweise im letzten Beschluss zu Secukinumab bei der Bewertung der PRIME-Studie festgestellt. Die Wirkstoffe Methotrexat, Cyclosporin und das Methoxsalen für die orale PUVA sind laut Fachinformation auch nur für schwere und schwerste Formen der Plaque-Psoriasis zugelassen. Einzig die Fumarsäureester und Secukinumab besitzen die Zulassung für

mittelschwere und schwere Formen der Schuppenflechte. Ferner fehlt eine Empfehlung für die Langzeittherapie bei Ciclosporin und Methoxsalen. Gestatten Sie mir noch eine aktuelle Anmerkung: das Methoxsalen ist in Deutschland derzeit nicht verfügbar, sodass es kein Fertigmedikament zur Durchführung der oralen PUVA bei Plaque-Psoriasis gibt.

Darüber hinaus werden die Wirkstoffe auch im Hinblick auf Kontraindikationen und patientenindividuelle Bedarfe aufgrund der Morbiditäten und der zu erwartenden Nebenwirkungen ausgesucht. Daher regen wir an, dass für das Teilanwendungsgebiet A im Beschluss noch einmal klargestellt wird, dass die Wirkstoffe, die für Teilanwendungsgebiet A aufgezählt sind, in keinem Alternativverhältnis zueinander stehen, sondern sich vielmehr in der Therapie der Psoriasis ergänzen und unterschiedliche Zulassungen haben. Es wäre also zu ergänzen, dass nicht nur die Zulassungen, sondern auch der patientenindividuelle Therapiebedarf entsprechend zu berücksichtigen sind. – Vielen Dank. Das waren erst einmal unsere einleitenden Worte, wir freuen uns jetzt auf eine Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich würde ganz gerne die erste Frage zur zVT, also den Punkt, den Sie als letzten angesprochen haben, an Herrn Augustin und an Herrn Hartmann richten. Wie sehen Sie in der Patientengruppe B Etanercept? Mich hat das ein bisschen verwundert, weil zum einen die AkDÄ sagt, das habe eher einen fragwürdigen Platz in der Versorgung wegen der Unterlegenheit gegenüber anderen Biologika, und weil wir auch eine ganze Reihe von Bewertungen hatten, man habe in dieser Patientenpopulation das Etanercept nie aufgenommen, und dies auch von den Fachgesellschaften meines Wissens jedenfalls niemals infrage gestellt worden ist. Das wäre etwas, wozu ich Ihre Einschätzung gern hätte. Dann vielleicht zwei, drei Takte zu den Oder-Verknüpfungen in der Patientengruppe A. Sie, Herr Professor Augustin, hatten sich ja auch ganz konkret zur Phototherapie und anderen Dingen geäußert. Vielleicht können Sie das einfach zur Ergänzung dessen, was Frau Sickold gesagt hat, hier vortragen. Herr Hartmann, Sie hatten sich, glaube ich, nicht zur zVT geäußert, aber vielleicht können Sie uns aus der Versorgungspraxis auch etwas dazu sagen. Fangen wir mit Herrn Augustin an.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG/PsoNet): Danke, Herr Hecken. – Was die Zuteilung angeht zu diesen beiden zVT-Gruppen, so haben wir damit durchweg durchaus Probleme gehabt, weil sie nicht konsistent sind mit dem Label auf der einen Seite und mit der Anwendungsroutine in Deutschland auf der anderen Seite. Wenn wir jetzt anfangen bei dem Teil B und der Frage, ob eigentlich Etanercept hier hingehört, dann ist die Antwort: Wenn wir nach der Anwendungshäufigkeit gehen, durchaus. Etanercept wird weitaus häufiger eingesetzt bei Plaque-Psoriasis als zum Beispiel Infliximab, da gebe ich auch der Vorrednerin recht. Der Grund, dass es offenbar nicht aufgenommen wurde, ist, dass andere Medikamente hier eine deutlich höhere Wirksamkeit zeigen, was auch nicht falsch ist; aber unter Versorgungsgesichtspunkten, muss man sagen, spielt Etanercept hier immer noch eine Rolle. Wir haben Patienten, die jetzt acht, neun Jahre darauf laufen, und ein Teil ist eben im Langzeitmodus damit gut versorgt. Mit Blick auf A, wenn ich das gleich noch ergänzen darf, ist es so, dass hier zum einen tatsächlich mit der oralen PUVA eine Therapie aufgeführt ist, die wir nicht als systemische Therapie ansehen; das ist ein breiter Konsens in der gesamten Dermatologenschaft. Sie wirkt nicht systemisch, sondern sie wirkt kutan in der Verbindung eines photosensibilisierenden Agens und der UV-Therapie, aber nirgendwo anders. Deswegen wird es in meinen Augen Zeit, dass die orale PUVA hier herausgenommen wird.

Ein zweiter Punkt ist, dass wir inzwischen ja wechselnde Zulassungslabel haben und Adalimumab schon länger einen Firstline-Modus hat. Das hatte ich auch noch mit angemerkt.

Das ist hier vielleicht momentan nicht so relevant; aber es wechseln natürlich auch Zulassungsstatus, und das sollte berücksichtigt werden. Aber, wie gesagt, der Hauptpunkt hier ist die orale PUVA, die hier nicht hingehört, denn es steht da ja eindeutig „systemische Arzneimitteltherapie“. Mit Ciclosporin ist es so, dass es in der Tat nach keiner der Leitlinien mehr empfohlen wird für die Langzeittherapie; wenn wir uns hier befassen mit Patienten, die weit überwiegend ein Langzeitmanagement brauchen, dann muss man das in eine große Klammer setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Dr. Hartmann vielleicht ergänzend.

Herr Dr. Hartmann (OTA/BwKrkhs Berlin): Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, ich kann mich den Worten meines Vorredners nur anschließen und darf aus der praktischen Versorgung sozusagen am Endanwender, den wir bei uns gerne Patient nennen, das gerne bestätigen. Die ganze Bandbreite, die hier abgefordert ist, und man bei Betrachtung der vorliegenden Unterlagen als Verordner manche Fragestellung eigentlich nicht in vollem Umfang verstanden hat, weil Dinge zum Vergleich zu kommen schienen, die zumindest dann, wenn man in der Verordnung vor dem Patienten sitzt, so keine Rolle spielen. Das Ciclosporin ist nur ein Beispiel, orale PUVA, das spielt so alles überhaupt keine Rolle mehr, das gilt auch für den Vergleich von Methotrexat mit Fumarsäureestern. Aus Sicht des Anwenders hinkt das alles ein bisschen; das hat mich zu der Stellungnahme bewogen, und das sehe ich jetzt auch ein bisschen bestätigt bei den bisherigen Einlassungen.– Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wen haben wir jetzt? – Frau Behring bitte.

Frau Dr. Behring: Können Sie sonst im Allgemeinen etwas zur Stellung von oraler PUVA sagen, wenn Sie sagen, das kommt bei der systemischen Therapie nicht mehr infrage. Es gibt durchaus noch Zulassungen von Biologika, die sagen, erst nach Versagen von PUVA und nach Versagen von anderen systemischen Therapien. Das ist also PUVA schon noch auch in der Zulassung häufig in einem Satz noch genannt worden. Wann kommt die PUVA infrage, oder wird sie zusätzlich gegeben, abgesehen von dem Sachverhalt, den Frau Sickold auch schon eingeführt hat und der uns auch schon aufgefallen ist, dass es derzeit kein verfügbares Arzneimittel gibt, bei dem das jetzt noch eingesetzt werden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG/PsoNet): Die PUVA-Therapie ist eine absolute Ausnahmetherapie, die bei unter einem Prozent der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis durchgeführt wird, zumindest nach den Registerdaten, die wir ja führen. Sie wird dann eingesetzt, wenn andere Therapien, aus welchen Gründen auch immer, ausgeschlossen sind. Das gibt es natürlich einmal, aber in der Regel steht nicht die orale PUVA, sondern stehen die tatsächlichen Systemtherapeutika in der Reihung zur Diskussion, und ganz am Ende, wenn überhaupt, diese orale PUVA. Von daher würde ich sie auch nicht berücksichtigen, wenn sogar im Zulassungstext irgendetwas davon steht, wobei alle neuen Zulassungen immer lauten „geeignet für systemische Arzneimitteltherapie“ oder „benötigen systemische Arzneimitteltherapie“; da kommt die PUVA meines Wissens gar nicht mehr vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? Ja, bitte schön, Herr Nell.

Herr Nell (GKV-SV): Professor Augustin, nur eine kurze Rückfrage: Sie haben gerade von der oralen PUVA gesprochen. Gilt das auch für die anderen Formen der Phototherapie, zum Beispiel die Narrowband-UVB, oder kommen die häufiger vor? Es gibt ja auch noch die Photosoletherapie TOMESA.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG/PsoNet): In der Tat, es gibt beides, die rein trockene UV-Therapie, die Sie angesprochen haben, und die Phototherapie mit PUVA oder anderen Verfahren. Diese haben alle einen gewissen Stellenwert, sind deswegen aber noch lange keine Systemtherapien; im Gegenteil, das sind rein topische Therapien. Sie werden in der Leitlinie dann empfohlen, wenn eine Indikation besteht und das in eine Abwägung als Therapie dabei genommen wird. Aber auch da, nur um noch eine Zahl zu nennen, haben von den Patienten in unserem Register, – das sind 7.500 plus – in den letzten fünf Jahren maximal 20 Prozent überhaupt jemals eine UV-Therapie jedweder Art bekommen, dann aber zum Teil eben auch mit einem guten Grund natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Hartmann bitte.

Herr Dr. Hartmann (OTA/BwKrhs): Auch da kann ich nur beipflichten. Wir führen das Wort PUVA in der Dermatologie immer noch relativ häufig im Mund, das liegt aber primär wirklich in der topischen Anwendung, nicht in der oralen Anwendung begründet. Dafür kennen wir das über die Balneophototherapie und auch über die Creme-PUVA, ja. Also wir sagen immer noch häufig „PUVA“, aber meinen schon eigentlich seit über zehn Jahren nicht mehr die orale Anwendung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Vielleicht noch etwas, weil Sie darauf Bezug genommen hatten in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, Herr Augustin, zu den Risiken, die die EMA identifiziert hat, Infektionen etc. pp., worauf Sie in Ihrer Stellungnahme Bezug genommen hatten, damit wir das hier auch noch in der Anhörung im Wortprotokoll haben.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG/PsoNet): Ja. Die Therapie mit Fumarsäureestern, namentlich über zwanzig Jahre Fumaderm, hat sich über diese vielen Jahrzehnte erwiesen als vergleichsweise sicher. Wir sehen auch im deutschen Psoriasis-Register PsoBest keinerlei Auffälligkeiten, was Infektionen angeht, im Gegenteil: Bei nicht-schweren Infektionen hat Fumaderm sogar signifikant niedrigere Level und Quoten als alle anderen Systemtherapeutika. Die Diskussion kam auf wegen einzelner Berichte von PML, also einer schweren opportunistischen Infektion. Diese Fälle wurden natürlich nachrecherchiert, und da stellte sich heraus, dass entweder in allen Fällen nicht sachgerecht behandelt wurde und auf anhaltende Lymphopenien nicht reagiert wurde, oder gar nicht die zugelassenen Fertigarzneimittel genommen wurden, sondern zusammengemischte Präparate, was in den Niederlanden vorkommt. Umgekehrt gesagt: Bei sachgerechter Anwendung, bei sachgerechter Reaktion auf aufkommende Lymphopenien ist mit keinem Sicherheitsrisiko zu rechnen; wir sehen es in den Daten gar nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Ja, bitte schön, Herr Lenzen.

Herr Lenzen: Eine Rückfrage noch einmal dazu, an Frau Sickold und auch an Herrn Augustin: Sie haben jetzt dargelegt, dass Wirkungen aber auch das Nebenwirkungsprofil eigentlich identisch sind zwischen Fumaderm und Skilarence; aber der Risiko-Management-Algorithmus unterscheidet sich jetzt ja deutlich, – es werden keine monatlichen, sondern nur noch dreimonatliche Blutbildkontrollen vorgeschrieben – aber auch die Absetzregeln. Können Sie das vielleicht noch einmal erläutern, weil uns das nicht richtig klar geworden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich würde an meinen Kollegen Herrn Dr. Diemert abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Dr. Diemert bitte.

Herr Dr. Diemert (Almirall): Zu Ihrer Frage: Im Rahmen der Zulassung fand eine Neubewertung aller diesbezüglich relevanten Daten durch die EMA und den PRAC, den zugehörigen Pharmakovigilanz-Ausschuss statt, und in diesem Zuge hat man sich auf das jetzt für Skilarence geltende Monitoringschema verständigt. Das Monitoringschema – Sie haben es gerade angedeutet – weicht von dem vom Fumaderm in einzelnen Punkten ab. Wenn ich das einmal kurz zusammenfassen darf, sieht das Monitoringschema von Skilarence ein dreimonatliches Monitoring vor bei den Patienten, die keinerlei Auffälligkeiten im Hinblick auf die Lymphozyten zeigen; das stellt also in dem Zuge, wenn man so möchte, ein bedarfs- oder auch risikoadaptiertes Vorgehen dar, nämlich vor dem Hintergrund, dass bei den Patienten, bei denen latente Lymphopenien beobachtet werden, also im Bereich von $0,7 \text{ bis } 1,0 \text{ mal } 10^3$ Zellen pro Mikroliter in Bezug auf die Lymphozyten, die entsprechende Frequenz des Monitorings auf einmal monatlich angehoben wird. Der Cut-off für das Absetzen der Therapie liegt demnach dann jetzt bei ebenfalls den $0,7 \text{ mal } 10^3$ Zellen pro Mikroliter, sodass also vor dem Hintergrund aus unserer Sicht, wie ich schon sagte, ein bedarfs- und risikoadaptiertes und damit auch praxistaugliches Monitoring bei maximal möglichen Sicherheitsregeln vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Augustin, dann Herr Heckemann.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG/PsoNet): Ja, um das zu ergänzen: Diese Regelung des verschärften Monitorings bei Fumaderm griff ja erst nach Bekanntwerden der PML, das war so eine Sicherheitsmaßnahme, bei der wir damals schon sagten, wir halten die nach Kenntnis der gesamten Datenlage eigentlich nicht für nötig, sondern das wurde auf ganz hohem Niveau des Sicherheitsbedarfes gemacht. Ich würde jetzt dazu empfehlen – das ist der Konsens in unserer Leitliniengruppe – auch bei Fumaderm wieder auf ein Monitoring zu gehen so, wie es jetzt für Skilarence gemacht wird. Es gibt gar keinen Grund, das anders zu handhaben. Aber historisch bedingt eben, wie erklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Damit ist meine Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Also: Bestätigung im Prinzip, PML hat sich im Nachhinein herausgestellt, dass das eben durch – ich formuliere das jetzt einmal untechnisch – nicht sachgerechte Anwendung von insbesondere freien Kombinationen verursacht wurde oder durch Negieren von Risikoanzeichen, die man hätte sehen müssen. Jetzt könnte eigentlich auch bei der Fumadermkontrolle dann eben auf den abnormen Gebrauch oder auf den jetzt hier neu zugrunde gelegten längeren Überwachungsrythmus zurückgegangen werden.

Dann noch einmal eine Frage - wir haben uns ja im Vorfeld sehr intensiv, auch schriftsätzlich, schon auseinandergesetzt, was die Dossierpflicht angeht. Für uns ist ja der entscheidende Punkt nicht der altbekannte Wirkstoff – darüber brauchen wir uns nicht mehr zu unterhalten –, sondern die Frage: Gibt es jetzt ein Anwendungsgebiet, das aufgrund eines sehr weitgehenden Unterlagenschutzes irgendwie, ich sage einmal, die Aura der Neuheit oder die Aura der Exklusivität verströmt? Wir haben das im Vorfeld sehr intensiv diskutiert, und wir kriegen den Spagat nicht hin, dass Sie eben sagen, wir haben da eigentlich im vereinfachten Zulassungsverfahren eine bezugnehmende Hybridzulassung oder Gott weiß was bekommen, während wir auf der anderen Seite aber sehen, dass Sie einen komplett neuen Unterlagenschutz daraus abgeleitet von der EMA bekommen haben. Vielleicht können Sie noch ein paar Takte sagen; es erschließt sich mir jetzt eigentlich nicht, wenn ich vorher eine Dreierkombination hatte und man sagt, okay, die Hauptwirksubstanz ist das Dimethylfumerat und der Rest ist Beiwerk, der aber an dem eigentlichen Wirkmechanismus wenig zu verändern

vermag. Wieso kriegt man dann für so etwas einen komplett neuen Unterlagenschutz? – Herr Anders meldet sich auch schon, aber Herr Ocker ist der Erste. – Herr Anders, Sie haben jetzt natürlich Oberwasser, nachdem Sie bei der Obstipation und der Frage, ob da Psychotherapie und Ernährungsberatung als EBM-Ziffern auseinandergefieselt dann in die entsprechende Dossierbewertung und in die Nutzenbewertung des G-BA aufgenommen werden müssen oder nicht. Nachdem Sie da Recht bekommen haben, dass man das jetzt wunderbar als EBM-Ziffern da hineinschreibt, werden wir dies in Zukunft tun; wir werden auch sehen, was am Ende dabei rauskommt, aber das ist jetzt ein neues Spiel, neues Glück, wobei ich die Frage spannender finde als die Frage der Obstipation, womit ich die Obstipation in keiner Weise herabwürdigen möchte und das Reizdarmsyndrom als solches erst recht nicht. – Aber gut, fangen wir mit Herrn Ocker an und dann Herrn Anders. – Bitte.

Herr Dr. Ocker (Almirall): Um auf Ihre erste Frage zurückzukommen, die Frage der historischen Entwicklung des Projektes: Das wurde mit der EMA initial als ein sogenannter Hybridantrag vereinbart, wo man die theoretische Valenz zwischen den beiden Behandlungen beabsichtigt hat. Auf dem Weg dorthin hat sich durch die EMA-Entscheidung zu Tecfidera ergeben, dass aus regulatorischen Gründen dieser Hybrid nicht mehr möglich war, sodass man auf Full-mixed gehen musste. Das Full-mixed ist dann eigene Daten plus Literatur, und damit korrespondierend gibt es den Unterlagenschutz; das ist letztlich historisch bedingt und hat einfach die Gründe der regulatorischen Welt, das hat nichts Klinisches.

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

Herr Anders (BPI): Wir waren in der Vorbereitung auf das heutige Hearing eigentlich so ein bisschen davon ausgegangen, dass wir noch sehr intensiv darüber diskutieren, ob es sich um einen bekannten oder einen neuen Wirkstoff handelt; denn in der Vorfeldkorrespondenz – das war jedenfalls unser Verständnis – ist der G-BA von einem neuen Wirkstoff weiterhin ausgegangen; aber ich würde für mich jetzt zur Kenntnis nehmen und für uns, dass wir daran einen Haken machen können, sodass wir uns mit der Frage „bekannter Wirkstoff“ auseinandersetzen müssen. Zum Unterlagenschutz finden Sie, offen gestanden, mich ein bisschen kurz jetzt; darauf bin ich nicht so richtig vorbereitet, da kann ich nichts dazu sagen, aber vielleicht zu dem nächsten Punkt.

Der G-BA hat in seiner Verfahrensordnung eine Regelung aufgenommen im § 16 zu der Frage, wann Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen aufgerufen werden können. Wenn ich es richtig verstehe, knüpfen Sie das im Wesentlichen daran, dass ein neues Anwendungsgebiet vorliegt. Das haben wir hier nun ganz sicher nicht – die Anwendungsgebiete von Fumaderm und Skilarence sind nahezu identisch –, sodass, wenn man hier zu einem Ergebnis kommen wollte unter dem Gesichtspunkt „bekannter Wirkstoff“ und unter der Voraussetzung, wir hätten einen Unterlagenschutz, das Produkt einzubeziehen, man sich eigentlich schon folgende Frage stellen müsste, glaube ich: Warum will man jetzt von diesem Grundsatz, den die Verfahrensordnung vorsieht, in diesem Fall abweichen? Da fällt mir offen gestanden nicht sehr viel ein. Das wird Sie nicht überraschen, dass mir dazu nichts einfällt; aber ich denke, darüber müsste man sich sehr gut Gedanken machen: Welche Gründe gibt es, von dieser grundsätzlichen Aussage in der Verfahrensordnung abzuweichen? Wir haben hier Wirkstoffe, die seit langem bekannt sind. Ich danke Herrn Professor Augustin noch für seine Ausführungen, er sagt, das ist seit Jahrzehnten letztlich in der Therapie bekannt, das ist ein gut handhabbarer Wirkstoff, DMF ist die wesentliche Wirkkomponente auch bei Fumaderm, wir haben keine besonderen Risiken hier in dem anderen Anwendungsgebiet. Was also soll uns verleiten, von

dem Grundsatz der Verfahrensordnung abzuweichen? Das, denke ich, müsste vielleicht noch einmal erörtert und geklärt werden. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, um Ihre Verwunderung in Grenzen zu halten: Wir haben bei der MS ja Dimethylfumerat als neuen Wirkstoff klassifiziert und sagen, jetzt kommt dieser neue Wirkstoff mit einem neuen Anwendungsgebiet. Also, damit da jetzt keine sprachliche Ungenauigkeit hineinkommt und Sie sich jetzt im Protokoll irgendwelche Dinge holen, die Sie mir dann in Potsdam vorlesen, das ist ganz klar. Mir ist, als ich eben von der Frage sprach, wie es bei Fumaderm aussieht, ob da eben dieses Dimethylfumerat plus drei weitere Wirkstoffe drin ist, die Fragestellung gekommen, wie daraus ein komplett neuer Unterlagenschutz am Ende ableitbar ist. Wenn dort alles so easy ist und wenn man das über Jahrzehnte in der Anwendung kennt, dann wäre für mich die logische Konsequenz gewesen – so war es ja offensichtlich auch anfangs regulatorisch geplant, man hat gesagt, okay, man extrahiert jetzt eine Substanz aus einer bisherigen Viererkombination und macht eine Quick-and-dirty-Zulassung und kriegt irgendwie irgendwas, und dann kommt das in eine Festbetragsgruppe und dann „Klappe zu, Affe tot“, um das einmal relativ platt zu formulieren. Deshalb ist für mich die eigentlich spannende Frage, jetzt abgeleitet von der Klassifikation, die wir bei der MS vorgenommen haben: Was sind jetzt hier die weiteren Merkmale, die man möglicherweise ins Feld führen könnte, damit wir unsere Entscheidungen reflektieren können, die dazu geführt haben, dass die EMA sagt, wir machen eine komplette Zulassung? Das einfach mit regulatorischen Unwägbarkeiten zu erklären, ist mir im Moment ein bisschen wenig. Dazu haben wir eben relativ wenig gefunden und Sie wissen ja: Das Gesetz sagt „neuer Wirkstoff“ oder auch „altbekannter Wirkstoff mit neuem Anwendungsgebiet“, aber immer entscheidend der komplett neue Unterlagenschutz. Das ist einfach der Punkt, der uns so ein bisschen – Na, Verzweiflung macht sich hier nie breit, der uns aber Mühe macht, weil es für uns ja auch nicht unbedingt, sage ich einmal, die lustbetonteste Tätigkeit ist, sich über Dimethylfumerat mit Ihnen auseinanderzusetzen, da gibt es sicher spannendere Dinge. Aber die Fragestellung ist eben: Müssen wir es tun oder müssen wir es nicht tun? Da hilft mir das, was Herr Ocker sagt: dass das einfach umgeschwitcht worden ist im Verfahren, neben dieser zunächst Beipacklösung wird einfach durchgeschleust, auf ein normales regulatorisches Verfahren zu gehen, mit allerdings abgesenkten Evidenzmaßstäben, das haben Sie ja dargestellt. Das erklärt sich mir im Augenblick noch nicht. – Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielleicht kann ich es ja noch einmal probieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Probieren kann man es immer, ja.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich denke, zum einen muss man berücksichtigen, dass wir bei Tecfidera auch keinen New Active Substance-Status als solchen von der EMA adressiert bekommen haben. Es stand damals in der Bewertung von Tecfidera schon drin, dass der New Active Substance-Status von Dimethylfumerat als obsolet zu bezeichnen ist. Wir finden auch in unserem Durchführungsbeschluss keinen Hinweis, dass es sich bei Dimethylfumerat um eine New Active Substance handelt; das geht sowohl nicht aus dem Durchführungsbeschluss von Tecfidera hervor, als auch in unserem Durchführungsbeschluss sind dazu keine Aussagen getroffen, dass es hier eine New Active Substance ist. Zum Bridging vielleicht - also, was die EMA letzten Endes regulatorisch getan hat: Wir mussten ja auch in verschiedenen anderen pharmakodynamischen Studien oder pharmakokinetischen Studien nachweisen, dass unserer Molekül ein ähnliches oder eben sehr ähnliches Profil zu Fumaderm hat, und konnten durch die BRIDGE-Studie – daher vielleicht auch der Name – eigentlich eine Art Evidenztransfer der EMA vorlegen, um zu zeigen, dass das Dimethylfumerat aus Skilarence letzten Endes exakt das

Dimethylfumerat aus Fumaderm ist. Insofern sind alle Daten von der EMA, die auch zu Fumaderm und Dimethylfumerat aus der Historie vorlagen, in die Zulassung mit eingeflossen; es wird ja wahnsinnig oft Bezug genommen im EPAR auf die bereits vorliegende Evidenz. So sind letzten Endes die Daten der BRIDGE-Studie dazu verwendet worden, um mit einer zeitgemäßen Qualität in der RCT noch einmal nachzulegen, dass die Wirkstoffe wirklich therapeutisch äquivalent sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sage jetzt nur der guten Ordnung halber, dass Sie Ihre Sichtweise zu Tecfidera dargestellt haben, wir das aber anders gesehen haben. Ich meine, darüber haben wir ja auch schon eine Auseinandersetzung geführt. Sie haben damals gesagt: kein New Active Substance, und wir haben gesagt: Yes. Vor diesem Hintergrund führt uns das im Augenblick nicht weiter. Wir nehmen das zur Kenntnis und müssen – das wird der entscheidende Angriffspunkt sein, klar –, am Ende nicht über die Nutzenbewertung streiten, sondern werden über die Frage „ist das Produkt überhaupt einer Nutzenbewertung zugänglich“ streiten müssen. Wir werden das selbstverständlich noch einmal sehr genau prüfen. - Herr Anders, bitte.

Herr Anders (BPI): Unabhängig von der Frage des Unterlagenschutzes würde ich ganz gern noch einmal ein, zwei Worte zur sozialrechtlichen Einordnung aus meiner Sicht sagen. Wir haben hier eine Situation, vor der wir, zumindest, ich, wohl nicht allzu häufig stehen: Wir haben nämlich ein Wirkstoffgemisch, also wir haben nicht einmal eine richtige Wirkstoffkombination, sondern ein Wirkstoffgemisch aus verschiedenen Salzen in Fumaderm gehabt, aus verschiedenen Estern, und haben jetzt die Situation, dass wir aus diesem Wirkstoffgemisch ein Ester herauslösen und in eine Monosubstanz überführen. Dieser Fall ist aus meiner Sicht eigentlich nicht geregelt. Wir haben immer die umgekehrten Fälle geregelt in der Verfahrensordnung, nämlich da, wo Kombinationsprodukte hergestellt oder zugelassen werden entweder aus neuen oder bekannten Wirkstoffen. Auch da sagt die Verfahrensordnung: Wenn ich zwei Kombinationspartner, bekannte Kombinationspartner, mit einer neuen Zulassung versee und neuem Unterlagenschutz, komme ich eigentlich nur in die Dossierpflicht, wenn ich in ein neues Anwendungsgebiet komme. Wenn ich das umgekehrt betrachte, erschließt sich mir auch nicht, warum ich jetzt, wenn ich aus einem Wirkstoffgemisch einen einzelnen Ester herausnehme, das anders betrachtet werden könnte, wenn ich auch wiederum im gleichen Anwendungsgebiet bleibe. Im Grunde ist das ja nur die andere Seite der Medaille, ich glaube, wir könnten einen Umkehrschluss als Juristen ziehen, aber von der ganzen Sinnhaftigkeit der AMNOG-Bewertung und auch vor dem Hintergrund – das will ich nur ganz kurz noch einmal wiederholen –, dass wir sagen „bekannter Wirkstoff grundsätzlich nur bei neuem Anwendungsgebiet“, sind wir doch hier eigentlich systematisch mit Skilarence in einem Bereich, wo sich eine Dossierpflicht nicht erschließt aus meiner Sicht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da können wir ja Tecfidera noch einmal machen.

Herr Grüne: Vielleicht direkt dazu. Herr Anders, es ist ja kein Geheimnis, dass wir diese unterschiedlichen Standpunkte auch schon im Beratungsverfahren ausgetauscht haben. Ich gehe noch einmal zurück auf einen ganz maßgeblichen Gesichtspunkt, der für uns entscheidend ist. Erst einmal zum Kriterium der New Active Substance: Wir haben ja bewusst in unserer Verfahrensordnung dieses Kriterium nicht als ein Leitkriterium festgelegt. Es ist für uns ein Indiz, ein gewichtiges Indiz, wenn die EMA das sagt, dass auch viel dafür spricht, dass es sich nicht um einen neuen Wirkstoff handelt. Aber wenn eine solche Aussage fehlt, schauen wir uns gleichwohl die Unterlagen an, die Aussagen der EMA zu den Wirkstoffen, welche Eigenschaften

sie haben, ob sie schon in der medizinischen Wissenschaft bekannt sind oder nicht, und vor allen Dingen, wie die EMA diese Wirkstoffe einordnet.

Da komme ich noch einmal zurück auf den Durchführungsbeschluss zu Tecfidera: Da geht die EMA ja hin und führt sehr explizit aus, dass sie diese beiden Komponenten DMF, was Bestandteil jetzt allein von Dimethylfumerat ist, und MEF– beide Komponenten waren in Fumaderm zusammen – – Die EMA führt jetzt bei der Zulassung von Dimethylfumerat aus, dass sie das als zwei selbstständige Entitäten betrachtet. Ob es jetzt wirkstoffähnliche Entitäten sind, wie auch immer, aber es sind zwei zu unterscheidende Entitäten, weshalb dann auch die EMA sagt, es ist nicht dasselbe, und dann auch zu dem Schluss kommt, dass Dimethylfumerat aus diesem Grund eine eigene volle Zulassung bekommt mit Unterlagenschutz und allem. Damit war für uns klar, dass die isolierte Zulassung von DMF also in Form von Tecfidera etwas anderes ist als Fumaderm. Es ist nicht dasselbe. Aus unserer Sicht rechtfertigt das die Einordnung als „neu“. Das war dann für uns auch der initiale Beschluss, der Ausgangspunkt um zu sagen, dann ist auch eine weitere Zulassung dieses Wirkstoffes DMF mit dem Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis im Verhältnis zu Tecfidera neu. Das ist für uns die Ableitung. Den anderen Standpunkt kann man einnehmen, das sind zwei unterschiedliche Sichtweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, ich nehme jetzt Herrn Wilken noch und dann Herrn Heckemann. Wie gesagt, wir haben das ja stundenlang diskutiert und das wird am Ende das LSG zu entscheiden haben. Vor dem Hintergrund war es mir nur noch wichtig, dass wir die unterschiedlichen Sichtweisen noch einmal protokolliert haben. – Herr Wilken, ich gehe davon aus, Sie werden zur rechtlichen Ausführung von Herrn Grüne Stellung nehmen.

Herr Dr. Wilken (BPI): Ja, ich würde gern noch ein Wort dazu sagen. Ich glaube, Sie leiten das insbesondere aus dem Tecfidera-Fall ab. Wie würden Sie denn entscheiden, wenn die Zulassung jetzt umgekehrt erfolgt wäre?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie wir entscheiden würden, das sagen wir Ihnen nicht; denn wir fragen Sie und Sie fragen nicht uns.

Herr Dr. Wilken (BPI): Nein, ich frage ja nicht, das ist eine rhetorische Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Wilken (BPI): Wenn man jetzt diese Zulassung zunächst gehabt hätte, und Tecfidera wäre danach zugelassen worden, dann wäre man doch sicherlich für den Fall der jetzigen Zulassung nicht auf die Idee gekommen, dass es sich um eine neue Substanz handelt. Das ist also eigentlich eine Folge, die sich aus der Reihenfolge mehr oder weniger zufällig ergibt in dieser Art und Weise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen Ihre prognostisch-spekulative Aussage zu Protokoll und machen Sie uns ausdrücklich nicht zu eigen, damit das auch klar ist. Auch wenn es umgekehrt gelaufen wäre, machten wir uns die Schlussfolgerung nicht zu eigen, dass wir bei der Plaque gesagt hätten, das ist ein altbekannter Wirkstoff und kein neuer Wirkstoff, damit das ausdrücklich an dieser Stelle gesagt worden ist. - Herr Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Ich kann nicht richtig verstehen, dass man hier die Analogie zum Kombinationspräparat bringt; denn Kombinationspräparate sind ja immer nur Präparate, wo eben zwei auch isoliert, einzeln wirkende Wirkstoffe kombiniert werden. Für mich ist doch der Vergleich viel eher der bezüglich eines Racemats und Enantiomeren; das ist doch eigentlich der typische Fall: Die eine Hälfte von dem bisherigen Gemisch wirkt nicht, also habe ich nur noch

das eine, aber jedes Enantiomer kriegt doch auch immer eine Extrazulassung. Insofern ist das eigentlich für mich der Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. Okay, noch inhaltliche Fragen? –Keine. War eigentlich auch klar, dass es wenig gibt. – Dann Frau Sickold, Schlusswort.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Auch vielen Dank für die Diskussion. Ich glaube, die kontroverse Diskussion zur Dossierpflicht hat noch einmal gezeigt, dass man hier verschiedene Standpunkte einnehmen kann. Wir haben versucht, zu erklären, dass unsere Zulassung auf bekannter Evidenz von Fumarsäureestern bereits basiert, sodass diese Substanzen eben schon lange in der Dermatologie in der Indikation und somit auch in der Wissenschaft entsprechend bekannt sind. Daraus kann man auch ableiten, dass wir mit Skilarence ein Produkt haben, was man rundum als sicher kennt – wir haben über die Sicherheitsaspekte gesprochen – und man weiß, dieses Produkt entsprechend zu managen. Auch vielen Dank noch einmal, dass wir die Diskussion zu den verschiedenen Substanzen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie hier führen konnten. Wir bitten hier den G-BA auch noch einmal um eine entsprechende Überprüfung bzw. Ergänzung und Klarstellung. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich glaube, bei der Patientengruppe A werden wir uns sicherlich noch einmal die Dinge anschauen, und ich bedanke mich für die Ausführungen und für die Teilnahme. Dann können wir an der Stelle diese Anhörung beenden und wenden uns dem HIV zu. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14.42 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: August 2017

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

Dimethylfumarat

Anwendungsgebiet:

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

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: orale PUVA

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

*Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017
Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017*

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	
Dimethylfumarat	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.
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.
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.
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.
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®	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)
Ixekizumab L04AC13	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 10/2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Taltz®	
Ciclosporin L04AD01 Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (Stand 01/2014)
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: [...] - Erythemato-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	1
Indikation:	1
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	3
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews	7
Leitlinien	26
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	46
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	50
Literatur:	51
Anhang	54

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plaque Psoriasis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 859 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 22 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Abkürzungen

ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	broadband (Breitband)
b.i.w.	Twice weekly
CI	Konfidenzintervall
CoI	Conflict of interest
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
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
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
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization

G-BA, 2008 [7]. Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“ G-BA, 2010 [8]. Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad. <i>Siehe auch IQWiG, 2006 [11].</i> <i>Abschlussbericht: Balneophototherapie (IQWiG-Berichte. Jahr: 2006 Nr. 14)</i>	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: • asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und • synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades. Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor: • <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 (Ultraviolett-strahlung-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. 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-Meer-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-Meer-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen. Fazit: Psoriasis vulgaris <u>Bade-PUVA</u> 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 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. <u>Asynchrone Photo-Sole-Therapie:</u> 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. <u>Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):</u> 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].
G-BA, 2015 [9]. 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	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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. Plaque-Psoriasis <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> „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: - Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“ ➔ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [10]. 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	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. a) <i>Patientenpopulation A:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von: - Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB1-UV-B) Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. ➔ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber

	Methotrexat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <i>b) 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. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab → Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab: • <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

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

De Carvalho AV et al., 2017 [5]. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	1. Fragestellung What is the efficacy, measured by the improvement of 75% over baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI), of biologic and small molecule inhibitor drugs for moderate to severe psoriasis patients when compared to placebo?
	2. Methodik Population: moderate to severe psoriasis patients Intervention: biologic and small molecule inhibitor drugs Komparator: nicht präspezifiziert Endpunkt: PASI 75% Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 21.07.2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 40/22 884 (providing 56 comparisons of 11 different interventions) Head-to-head studies without a placebo arm were excluded from the analysis, and studies that evaluated the improvement of psoriatic arthritis as a primary outcome were also excluded. Qualitätsbewertung der Studien: This systematic review and meta-analysis was conducted using the recommendations of the Cochrane Initiative, and reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Heterogenitätsanalysen: assessed using the Q-test and I ² , a random-effects model used Publication bias: funnel plot and Egger's test used
	3. Ergebnisdarstellung • medications studied: adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab • 6 studies used a 10-week endpoint, 6 used a 16-week endpoint, and 28 used a 12-week endpoint • primary endpoints for outcomes assessment were correlated with the induction period of the drugs and can be considered short-term

	therapy - all studies shared similar inclusion criteria and baseline characteristics - risk of bias assessment showed that high risk of bias was low among the studies - The overall pooled effect favored biologics and small molecule inhibitors over placebo (risk difference [RD] 0.59, 95% confidence interval [CI] 0.58–0.60). - Ixekizumab at a dose of 160 mg on week 0 and then every 2 weeks (RD 0.84, 95% CI 0.81–0.88), - brodalumab 210 mg (RD 0.79, 95% CI 0.76–0.82), - infliximab 5 mg/kg (RD 0.76, 95% CI 0.73–0.79), and - secukinumab 300 mg (RD 0.76, 95% CI 0.71–0.81) showed a greater chance of response (PASI 75) when compared with placebo. Details siehe Abbildung 1 im Anhang 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Anti-tumor necrosis factor and anti-interleukin (IL)-12/23 have been shown to be effective in treating patients with moderate to severe psoriasis. Anti-IL-17 drugs showed an equal or greater chance of leading patients to a 75% improvement when compared with other biologics/small molecule inhibitors. Ixekizumab showed higher efficacy among FDAapproved drugs when a 90 or 100% improvement over the baseline Psoriasis Area and Severity Index was analyzed. 5. <i>Kommentar zu Review</i> <i>einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen</i> <i>Funding None.</i> <i>Conflict of interest Andre´ Vicente Esteves de Carvalho has received research support and is a speaker/advisory board program participant receiving honoraria for Abvie, Jansen, Novartis and Leo Pharma. Rodrigo Pereira Duquia, Bernardo Lessa Horta and Renan Rangel Bonamigo have no conflicts of interest.</i>
Nast A et al., 2015 [14]. Efficacy and Safety of Systemic Long-	1. Fragestellung 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)

Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis	2. Methodik Population: adults suffering from moderate-to-severe plaque-type psoriasis Intervention: acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab Komparator: placebo, another included active treatment, or combination of two included treatments Primärer Endpunkt: PASI 75 (primary), PASI 90, PGA 'clear/almost clear', reduction in mean DLQI, patients with at least one AE, patients with at least one SAE, and withdrawal due to AE Suchzeitraum: from inception to 5 January 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25/11 279 Qualitätsbewertung der Studien: quality of evidence was assessed using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Heterogenitätsanalysen: Inconsistencies quantified using the I² test; if heterogeneity among studies was substantial (Higgins and Green, 2011), results were not pooled but presented individually Publication Bias: funnel plots or statistical tests 3. Ergebnisdarstellung • likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison • risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low • ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control • study sample size varied from 48 to 1 306 • 31 % of all study subjects were female • all included trials performed intention-to-treat analysis • no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment • long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin • one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2) All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response
--	--

	pooled risk ratio (RR) vs. placebo for • 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. PASI 90: comparison with placebo at weeks 24–28: • 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. PGA: PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo. • 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) All results have been assigned a low quality of evidence. DLQI: <i>Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:</i> • 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) <i>Percentage reduction in mean DLQI.</i> • 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 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). <u>MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹:</u> - 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 weeks (moderate quality of evidence). 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. 5. <i>Kommentar zu Review</i> • <i>Dr Nast has received honoraria for CME certified educational talks that received direct or indirect sponsoring from Abbott (now AbbVie) and</i>

	<i>Pfizer. The Division of Evidence-Based Medicine has received research grants from Pfizer. No other disclosures were reported.</i> <i>This review was accomplished during the update of the European psoriasis guidelines, which was supported financially by the European Dermatology Forum (EDF). There was no funding for the work on this manuscript itself. The EDF had no role in design and conduct of the study.</i> <i>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 Placebodatzen in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien).</i> <i>Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.</i>
Liu Y et al., 2014 [12]. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis	1. Fragestellung To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.
	2. Methodik 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: assessed by the Jadad scale, only high quality studies (Jadad score 5) included Heterogenitätsanalysen: assessed using Chi-square (χ^2) test with significance level set at $P < 0.1$, meta-analysis done using fixed or random effect model Publication Bias: Funnel graph
	3. Ergebnisdarstellung ➔ no significant differences of the baseline comparison before treatment including number of cases, age, sex distribution, duration of psoriasis, average PASI score, proportion of psoriatic arthritis ($P = 0.528, 0.670, 0.283, 0.574, 0.117, 0.872$ respectively, all $P > 0.05$).

	<u>Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):</u> ➔ using a random-effect model ($I^2 = 57\%$, $p = 0.04$) ➔ $RR = 13.76$ and $95\% CI [8.37, 22.60]$ ➔ ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group ($P < 0.00001$) Quellen: 7. Igarashi A, et al. 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: 242-52. 10. Krueger GG, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92. 11. 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). Lancet 2008; 371: 1665-74. 12. 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: 1675-84. 13. 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 Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci 2011; 63: 154-63. 14. 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: 166-74. <u>Adverse events:</u> ➔ headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis mentioned as adverse events ➔ no significant differences in the adverse effects of headache ($P=0.17$), upper respiratory tract infection ($P=0.51$), nasopharyngitis ($P=0.19$) between ustekinumab 45 mg group and the placebo group (fixed-effect models, $I^2 = 0\%$) ➔ infection in ustekinumab 45 mg group significantly higher than the placebo group ($p = 0.02$; $RR = 1.02$ and $95\% CI [1.03 - 1.40]$) ➔ serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors mentioned as serious adverse effects with no significant differences between the groups - From the funnel plot, we found that there was <u>no publication bias</u> in the 6 randomized control trials
	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. 5. <i>Kommentar zu Review</i> • Informationen zur Finanzierung und zu Interessenkonflikten fehlen • Informationen zu 90mg nicht dargestellt wegen fehlender Zulassung

Meng Y et al., 2014 [13]. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis	1. Fragestellung To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis. 2. Methodik Population: patients with psoriasis Intervention: ustekinumab (45 and 90 mg) Komparator: Exclusion criteria for controls included systemic use of corticosteroids, immune-suppressants or agents specifically targeting IL-12 or IL-23 with a withdrawal time of < 2 weeks. Endpunkte: primary: Psoriasis Area and Severity Index (improvement of 50%, 75% and 90% - PASI50, PASI75 and PASI90), Physician's Global Assessment (PGA, judged as clear "no effect on the patient's life" according to the scoring system for psoriasis) and Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 or 1 meant no effect on the patient's life) secondary: adverse events (AEs), serious AEs (SAEs) Suchzeitraum: from 1990 to August 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9/11 381 Qualitätsbewertung der Studien: GRADE used to evaluate quality of evidence Heterogenitätsanalysen: evaluated with I² statistic; values of 25%, 50% and 75% defined as low, moderate and high estimates; when significant I² (> 50%) indicated heterogeneity between studies, the random effects model used for meta-analysis; otherwise, the fixed effects model used Publication Bias: Begg funnel plot and the Egger test 3. Ergebnisdarstellung • no evidence of publication bias for the analyses of effects according to PASI, PGA and DLQI of 0 or 1 Quality assessment of the included studies • all studies were of high methodological quality • three of the trials reported an intention-to-treat analysis • follow-up varied from 12 weeks to 5 years • all studies supported by the same company (Centocor Ortho Biotech Inc.), potential risk of selective reporting bias • no obvious imbalances in baseline data PASI50 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment • no statistical heterogeneity between the studies • PASI50 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for
--	---

	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 PASI50 between the two doses PASI75 (five studies) at the end of 12 weeks of treatment - no statistical heterogeneity between the studies - PASI75 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 18.28, 95% CI 12.76–26.17, P << 0.001; RR = 20.21, 95% CI 13.85–29.49, P << 0.001 respectively) - no significant difference in PASI75 between the two doses PASI90 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment - PASI90 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for 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 PASI90 between the two doses PGA (four studies) at the end of 12 weeks of treatment - no statistical heterogeneity between the studies - PGA score 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 - no significant difference in PGA between the two doses DLQI of 0 or 1 (four studies) at the end of 12 weeks of treatment - no statistical heterogeneity between the studies - number of patients achieving DLQI of 0 or 1 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 between the two doses AEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment - no statistical heterogeneity between the studies - AEs higher for ustekinumab 45 mg than for placebo - included headache and back pain - no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of AEs over 5 years (one study) SAEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment - no significant difference between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of SAEs over 5 years (one study) 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. 5. <i>Kommentar zu Review</i> • <i>Zulassung empfiehlt die Dosierung von 45mg, 90mg bei Menschen ab 100kg KG möglich</i> • <i>the authors declare that they have no conflicts of interest</i> • <i>supported by the Funds for Guangxi Zhuang Autonomous Region Science And Technology Hall (grant no. 1140003B-86)</i>
Almutawa F et al., 2013 [1]. Systematic Review of UV-Based Therapy for Psoriasis	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik 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 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/2 416 Qualitätsbewertung der Studien: according to the Jadad scoring system Heterogenitätsanalysen: nicht geplant, random-effects-model verwendet Publication Bias: nicht geplant
	3. Ergebnisdarstellung: • Biasrisiko der Studien heterogen: zwischen 1 und 5 Punkten nach Jadad 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 by NB-UVB (mean: 62 %, 95 % CI 45–79) then bath PUVA (mean: 47 %, 95 % CI 30–65). • No studies investigated the effect of combination of NB-UVB, BB-UVB with topical treatments on PASI-75. • combining NB-UVB with methotrexate was very efficacious with an average of 94 % (95 % CI 81–100) of 31 patients from two trials

	achieving PASI-75 or above • when adalimumab was added to NB-UVB, all four patients achieved PASI-75; when alefacept was added, an average of 97 % (95 % CI 85–100) of 35 patients from two trials achieved PASI-75 • In a study evaluating the combination of oral PUVA and acitretin, only 63 % of the 30 investigated patients achieved PASI-75. • Combining PUVA with calcipotriol showed good efficacy in one trial, with 88 % of the 60 patients meeting PASI-75. • A study investigated the combination of bath PUVA with acitretin or etretinate; it reported 100 % of the 34 patients achieved $\geq$PASI-75, addition of oral retinoids to bath PUVA appeared to greatly increase the efficacy of bath PUVA. 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). • The combination of 8-methoxypsoralen (8-MOP) with NB-UVB was evaluated in 72 patients from two trials with an average clearance rate of 84 % (95 % CI 74–92). • One trial combined bath PUVA with NB-UVB; this resulted in clearance in 92 % (95 % CI 77–100) of the 12 patients. • the addition of fluocinonide cream, tar oil, and calcipotriol cream or ointment offer no advantage in regard to clearance rate as compared with BB-UVB monotherapy • A study evaluated the combination of oral PUVA and acitretin in 20 patients; it showed a clearance rate of 94 %, which was much higher than a similar study which showed PASI-75 of 63 %. • Combining bath PUVA with acitretin or etretinate in 34 patients resulted in a 100 % clearance rate in both groups Safety: 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. Withdrawal due to adverse effects: 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. 4. Fazit der Autoren 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 endpoint. 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. 5. <i>Kommentar zu Review</i> • <i>no sources of funding were used to prepare this manuscript</i> • <i>authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article</i> • <i>Vergleichbarkeit der Studien nicht diskutiert</i> • <i>Heterogenitätsanalysen nicht nachvollziehbar</i>
Correr CJ et al., 2013 [4]. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung 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. 2. Methodik 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 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/k.A. Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, Cochrane risk of bias tool: selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases Untersuchung der Heterogenität mittels: I²

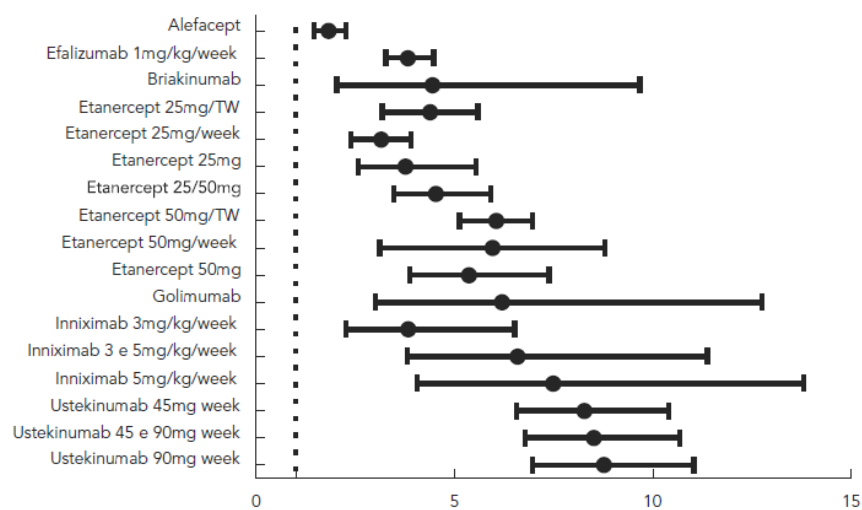
3. Ergebnisdarstellung

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.

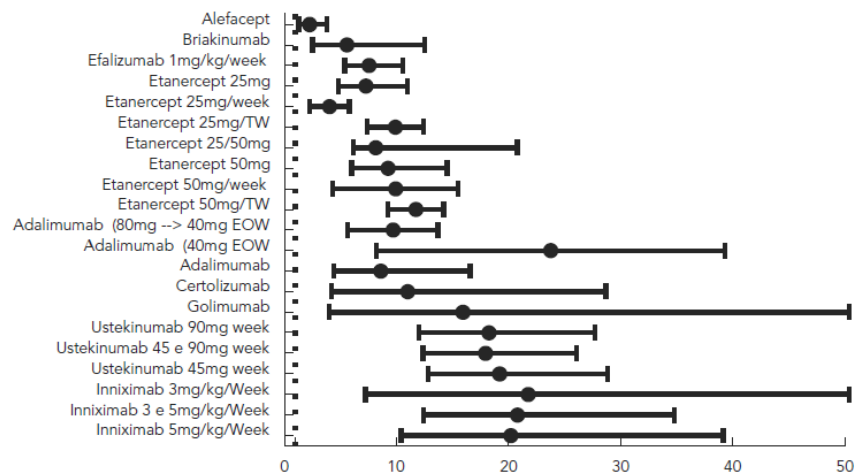
2a) PASI 50



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.

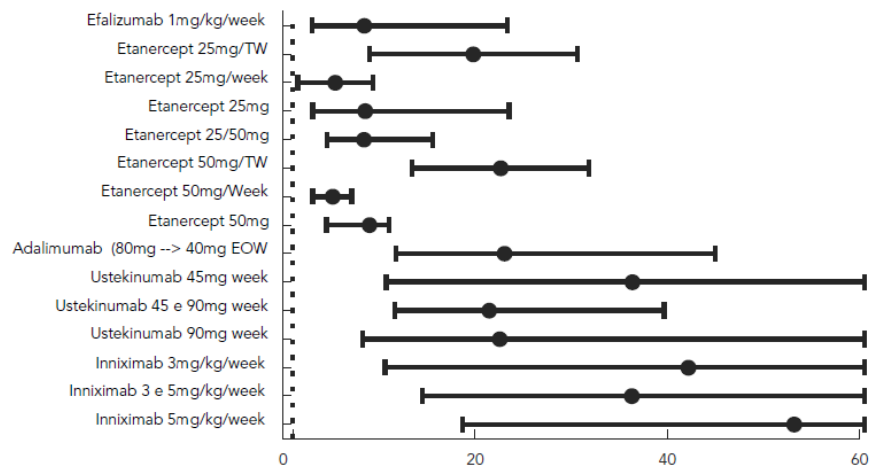
2b) PASI 75



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 ($I^2 = 58\%$)

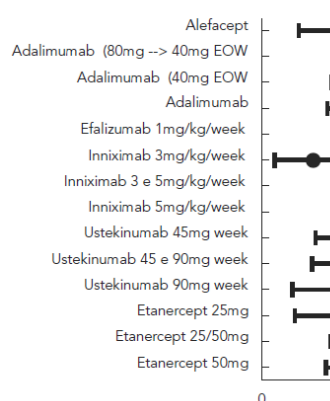
➔ Keine Veränderung der Heterogenität bei Nichteinbeziehung bestimmter Studien in die MA ➔ Grund für Heterogenität unbekannt.

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 statistically significant difference between the drug's result and placebo

3b) Serious adverse events



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

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.

5. Kommentar zu Review

- *einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen*
- *The authors wish to thank the Brazilian Ministry of Education's Program to Support Restructuring an Expansion Plans in the Federal Universities.*
- *Conflict of interest: None declared.*

Baker EL et al., 2012 [3].

Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses

1. Fragestellung

Evaluating the impact of biologics on non-Psoriasis Area and Severity Index (PASI) health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

2. Methodik:

Population: Patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

Intervention: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab (nicht relevant: briakinumab alefacept, efalizumab)

Komparator: Placebo

Endpunkte: PGA Static Response Rate und PGA Dynamic Response Rate

Suchzeitraum: 1966 bis Mai 2009 in MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 Studien/k. A.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

Heterogenitätsanalysen: I² statistic, ranges from 0% to 100% with the higher percentage representing a higher likelihood of the existence of heterogeneity

Publication bias: Visual inspection of funnel plots and Egger's weighted regression statistics

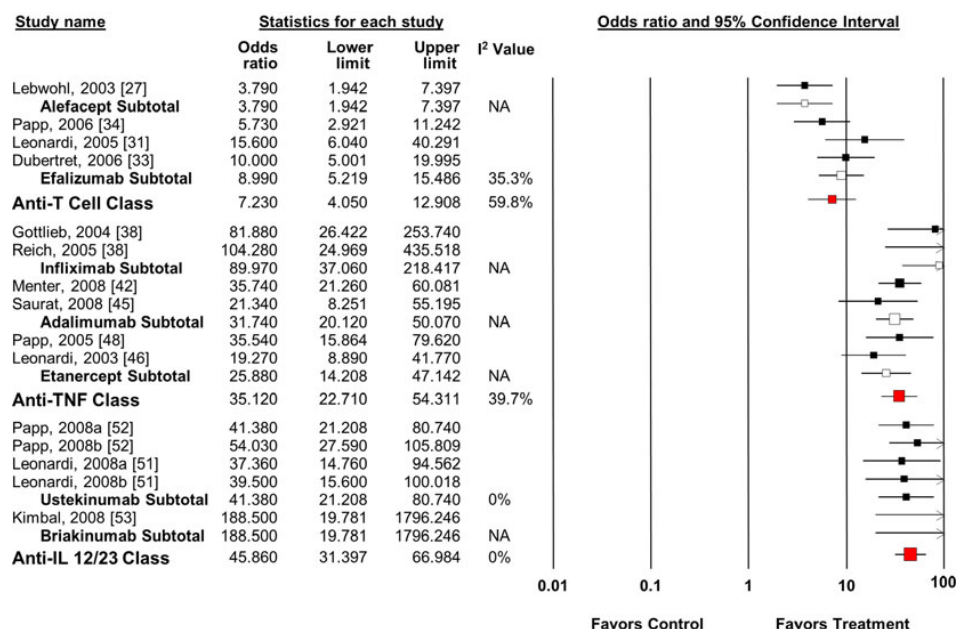
3. Ergebnisdarstellung

- infliximab versus placebo (n = 6); adalimumab versus placebo (n = 5); etanercept versus placebo (n = 4); ustekinumab versus placebo (n = 3);
- weitere untersuchte Vergleiche sind nicht zulassungskonform
- alle Studien mit mindestens 4 Punkten Jadad Score

PGA Static Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 2)
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 5.89, 95% CI 4.34–7.99) and anti-TNF agent RCTs (OR 24.27, 95% CI 15.66–37.61) were pooled, regardless of dose, slightly smaller overall effects were seen.

Fig. 2: Impact of biologic agents on static PGA response rate:

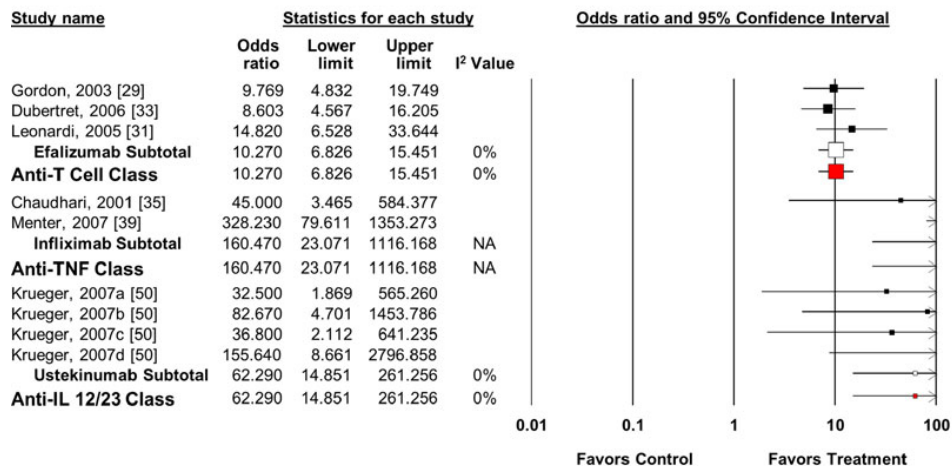


PGA Dynamic Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 3).
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 9.73, 95% CI 6.54–14.49) and

anti-TNF agent RCTs (OR 140.58, 95% CI 39.14–504.97) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

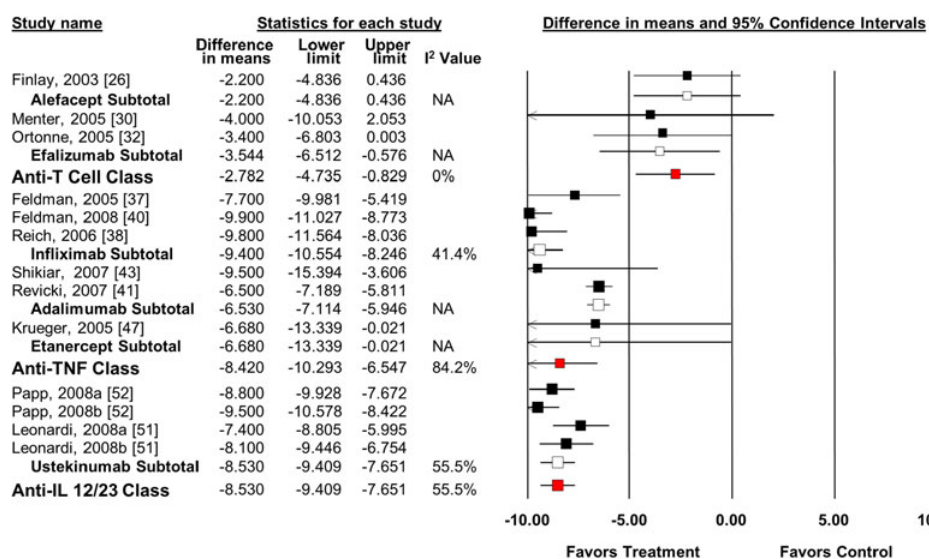
Fig. 3: Impact of biologic agents on dynamic PGA response rate:



Change in DLQI from Baseline:

- The anti-T cell agents as a class, as well as efalizumab alone significantly reduced the DLQI score from baseline (Fig. 4).
- Each individual anti-TNF agent, as well as the pooled class, significantly reduced the DLQI score from baseline.
- Similar effects were seen with ustekinumab.
- When all anti-T cell agent RCTs (WMD -2.377, 95% CI -3.286 to -1.469), anti-TNF agent RCTs (WMD -8.03, 95% CI -9.24 to -6.81), and anti-IL-12/23 RCTs (WMD -7.94, 95% CI -8.83 to -7.05) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

Fig. 4: Impact of biologic agents on change in DLQI from baseline:



Change in SF-36 from Baseline:

- Each anti-TNF agent as well as the class significantly improved both

SF-36 endpoints from baseline.

- When all anti-T cell agent RCTs (MCS =WMD 2.18, 95% CI -1.61 to 5.97; PCS =WMD 1.95, 95% CI -1.44 to 5.34), and anti-TNF agent RCTs (MCS =WMD 4.56, 95% CI 3.59–5.54; PCS =WMD 3.93, 95% CI 3.09–4.78) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

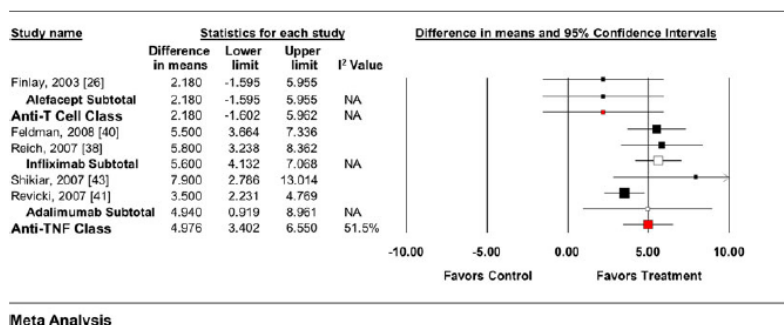


Fig. 5 Impact of biologic agents on change in SF-36 MCS from baseline. MCS mental component summary, SF-36 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, TNF tumor necrosis factor

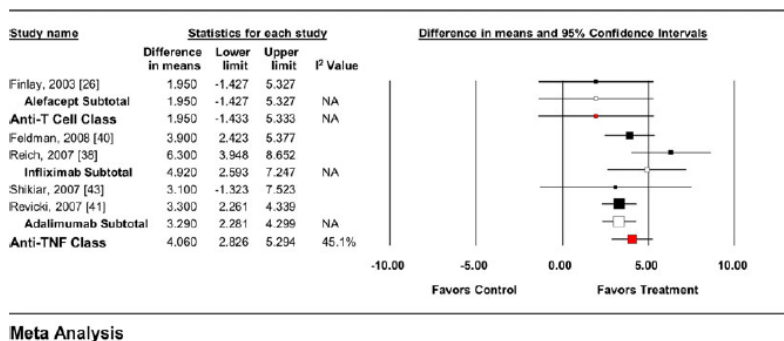


Fig. 6 Impact of biologic agents on change in SF-36 PCS from baseline. PCS physical component summary, SF-36 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, TNF tumor necrosis factor

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. Kommentar zu Review

- 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.
- 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."

Leitlinien

Armstrong AW et al., 2015 [2]. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation	Fragestellung/Ziel
	Methodik
	Col:
	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 Cet 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 Lowes MA 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 Am Acad Dermatol*. 2006;54(6): 1099-1101. Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments 438

European

Fragestellung/Zielsetzung

Dermatology Forum (EDF), 2015 [6]. European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC	“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.“ Methodik These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009. 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) [14] 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 <table><tr><th>Recommendation</th><th></th><th>Strength of consensus</th><th>Comment</th></tr><tr><td>Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.</td><td>○</td><td>Consensus</td><td>Evidence and consensus based</td></tr><tr><td>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)</td><td>↑</td><td>Consensus</td><td>Expert opinion</td></tr></table>	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)	↑	Consensus	Expert opinion
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)	↑	Consensus	Expert opinion										

with respect to efficacy.

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
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]. Nishinihon 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.		↑↑		Evidence and consensus based
We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.		↑↑		Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen.		↑↑		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
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 compared 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	○	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 formation 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 IIb, 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 ustekinumab 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 Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63. 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. 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. 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.			
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [20]. Psoriasis: assessment and management of psoriasis NICE clinical guidelines No. 153 <i>Siehe auch Kurzversion</i> NICE, 2012 [19].	Fragestellung/Zielsetzung 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? 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? 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? 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? ... 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? ...
	Methodik 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) Suchzeitraum: bis 8. März 2012 LoE: nach GRADE, GoR: sprachliche Formulierung <i>Sonstige methodische Hinweise</i> • <i>The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.</i> • <i>Col declared</i> • <i>nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert</i>
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise Topical therapy <u>General recommendations</u> 25. Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment. 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: – 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. Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA) 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.

61. Offer alternative second- or third-line treatment when:

- 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.

Systemic nonbiological therapy

81. Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:

- it cannot be controlled with topical therapy and
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
- one or more of the following apply:
 - o 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
 - o 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
 - o 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 ... <u>Adalimumab</u> 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. <u>Etanercept</u> 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. <u>Infliximab</u> 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. <u>Ustekinumab</u> 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. <u>Changing to an alternative biological drug</u> 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 – the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or – the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated. ^{jj} NICE technology appraisals 103, 134, 146 and 180.
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [16]. Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA419) This guidance replaces TA368	<u>1 Recommendations</u> 1.1 Apremilast is recommended as an option for treating chronic plaque psoriasis in adults whose disease has not responded to other systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and ultraviolet-A light), or when these treatments are contraindicated or not tolerated, only if: – the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 – treatment is stopped if the psoriasis has not responded adequately at 16 weeks; an adequate response is defined as: - o a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or - o a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from start of treatment – the company provides apremilast with the discount agreed in the patient access scheme. 1.2 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate. 1.3 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with apremilast was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [21]. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA350)	<u>1 Guidance</u> 1.1 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when: – the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 – the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them – the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme. 1.2 Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. 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 5-point reduction in DLQI from when treatment started. 1.3 People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop. 1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [22]. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (TA180) Review decision - September 2010: "the guidance should remain on the 'static guidance list'"	<u>1 Guidance</u> 1.1 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 Psoriasis Area Severity Index (PASI) score of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) score of more than 10. – The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments. 1.2 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 5-point reduction in the DLQI score from when treatment started. 1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [15]. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (TA146) Review decision - September 2010: "the guidance should remain on	<u>1 Guidance</u> 1.1 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 Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10. – The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments. 1.2 Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either: – a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment

the 'static guidance list'"	started, or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment. 1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should ensure that when reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis they take into account a person's disabilities (such as physical impairments) and linguistic or other communication difficulties. In such cases, healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of adalimumab in accordance with section 1.2.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [18]. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (TA134) Review decision - September 2010: "the guidance should remain on the 'static guidance list'"	<u>1 Guidance</u> 1.1 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 Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 20 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 18. – The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments. 1.2 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. 1.3 When using the DLQI healthcare professionals should take care to ensure that they take account of a patient's disabilities (such as physical impairments) or linguistic or other communication difficulties, in reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis. In such cases healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of the drug in accordance with section 1.2.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006 [17]. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with	<u>1 Guidance</u> 1.1 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 Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10. – The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

psoriasis (TA103) Review decision - September 2010: "the guidance should remain on the 'static guidance list'"	1.2 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. ... 1.5 It is recommended that the use of etanercept for psoriasis should be initiated and supervised only by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. If a person has both psoriasis and psoriatic arthritis their treatment should be managed by collaboration between a rheumatologist and a dermatologist.
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	Psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	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 ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	#3 AND ((((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]))
5	(#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[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. **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.
3. **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.
4. **Correr CJ, Rotta I, Teles de Souza T, 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 1:17-31.
5. **De Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR.** Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* 2017;17(1):29-51.
6. **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: 10.04.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
7. **Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie vom 21.05.2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses 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: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1127/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_BAnz.pdf.
9. **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: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
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 – Secukinumab vom 27.11.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04 [online]. 21.12.2006. Köln (GER): IQWiG; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf.
12. **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.
13. **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.
14. **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.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 25.06.2008. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 146). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146/resources/adalimumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598257636549>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 23.11.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 419). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta419/resources/apremilast-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82604611623877>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 26.07.2006. London (GBR): NICE; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 103). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/resources/etanercept-and-efalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598010732997>.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab for the treatment of adults with psoriasis [online]. Review decision - September 2010. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 134). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134/documents/review-decision-september-2010>.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. 24.10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guidelines; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 22.06.2015. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 350). URL:

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>.

22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis [online]. 03.03.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 180). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-82598489423557>.

Anhang

Table 2 Summary of results for drugs and doses sorted by drug class

Drug class	Drug/dose	PASI 75		PASI 90		PASI 100		Primary endpoint (weeks)
		RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	
Anti-TNF	Adalimumab load (80 mg week 0 + 40 mg week 1) + 40 mg EOW	0.62 (0.58–0.67)	1.61	0.43 (0.39–0.46)	2.32	0.18 (0.12–0.24)	5.55	12–16
	Etanercept 100 mg/wk	0.44 (0.40–0.48)	2.27	0.22 (0.18–0.25)	4.54	0.05 (0.04–0.07)	20	12
	Etanercept 50 mg/wk	0.31 (0.27–0.35)	3.22	0.10 (0.07–0.13)	10	0.06 (0.01–0.10)	16.6	12
	Infliximab 5 mg/kg	0.76 (0.73–0.79)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	ND	ND	10
	Overall pooled effect	0.54 (0.47–0.60)	1.85	0.28 (0.21–0.35)	3.57	0.10 (0.04–0.16)	10	–
Anti-IL-12/23	Ustekinumab 90 mg	0.67 (0.60–0.74)	1.49	0.42 (0.30–0.54)	2.38	0.15 (0.07–0.22)	6.66	12
	Ustekinumab 45 mg	0.64 (0.60–0.69)	1.56	0.45 (0.35–0.55)	2.22	0.16 (0.10–0.21)	6.25	12
	Overall pooled effect	0.65 (0.62–0.69)	1.53	0.44 (0.37–0.51)	2.27	0.15 (0.11–0.19)	6.66	–
Anti-IL-17	Brodalumab 210 mg	0.79 (0.76–0.82)	1.26	0.75 (0.61–0.89)	1.33	0.44 (0.35–0.53)	2.27	12
	Brodalumab 140 mg	0.64 (0.57–0.70)	1.56	0.72 (0.57–0.86)	1.38	0.26 (0.23–0.30)	3.84	12
	Ixekizumab 160 mg week 0 and 80 mg every 2 weeks	0.84 (0.81–0.88)	1.19	0.69 (0.65–0.72)	1.44	0.37 (0.35–0.40)	2.70	12
	Secukinumab 300 mg	0.76 (0.71–0.81)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	0.28 (0.22–0.34)	3.57	12
	Overall pooled effect	0.76 (0.70–0.82)	1.31	0.61 (0.54–0.68)	1.63	0.35 (0.30–0.40)	2.85	–
Small molecule inhibitors (anti-JAK/anti-PD4)	Tofacitinib 10 mg	0.53 (0.47–0.58)	1.88	0.36 (0.33–0.39)	2.77	ND	ND	12
	Tofacitinib 5 mg	0.34 (0.31–0.38)	2.94	0.19 (0.17–0.22)	5.26	ND	ND	12
	Apremilast 30 mg bid	0.30 (0.23–0.36)	3.33	ND	ND	ND	ND	16
	Overall pooled effect	0.43 (0.30–0.55)	2.32	0.27 (0.13–0.42)	3.7	ND	ND	–

PASI Psoriasis Area and Severity Index, RD risk difference, CI confidence interval, NNT number needed to treat, EOW every other week, bid twice daily, JAK Janus kinase, PD4 phosphodiesterase 4, ND not determined, TNF tumor necrosis factor, IL interleukin

Abbildung 1: aus de Carvalho AV, et al. 2017

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.