



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

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

Secukinumab

Vom 27. November 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	18
6. Anhang	29
B. Bewertungsverfahren	35
1. Bewertungsgrundlagen	35
2. Bewertungsentscheidung.....	35
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2 Nutzenbewertung	35
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	35
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
2.2.4 Therapiekosten.....	35
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	43
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45

5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	46
5.2	Stellungnahme UCB Pharma GmbH	110
5.3	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	115
5.4	Stellungnahme Dr. Strömer Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD).....	124
5.5	Stellungnahme Prof. Dr. med. Kristian Johannes Reich	133
5.6	Stellungnahme PD Dr. med. Alexander Nast Deutsche Dermatologische Gesellschaft	141
5.7	Stellungnahme Biogen GmbH.....	149
5.8	Stellungnahme Almirall Hermal GmbH	158
5.9	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH.....	171
5.10	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	175
5.11	Stellungnahme der Celgene GmbH	185
5.12	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller	192
5.13	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	213
5.14	Stellungnahme Univ. Prof. Dr. med. Diamant Thaci.....	217
5.15	Stellungnahme der Abbie Deutschland GmbH & Co. KG	228
5.16	Stellungnahme PD Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber.....	248
5.17	Stellungnahme Prof. Dr. B. Bonnekoh	257
5.18	Stellungnahme Prof. Dr. Matthias Augustin	278
5.19	Stellungnahme Dr. von Kiedrowski	306
D.	Anlagen.....	311
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	311
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	331
3.	Addendum des IQWiG	392

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 folgende Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Secukinumab ist der 1. Juni 2015. 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 29. Mai 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A-15-20) 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 festgeleg-

ten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Secukinumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Secukinumab (Cosentyx®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für

a) Patientenpopulation A:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:

- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB)

b) Patientenpopulation B:

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, ist:

- Adalimumab oder Infliximab 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 dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Schmalband-UVB (311 nm)

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- a) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester sowie Methotrexat zugelassen.
 - b) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-*alpha*-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, der Interleukin-Antagonist Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, phototherapeutische sowie photochemotherapeutische Verfahren wie z.B. NB-UV-B-Bestrahlungen, die Balneophototherapie (Photosoletherapie oder Bade-PUVA) sowie die PUVA-Therapie in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 06. August 2015
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
- a) Patientenpopulation A
- Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UVB-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen für die Patientengruppe ohne bisherige konventionelle systemische Therapie dar. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht. Acitretin zeigt hinsichtlich

der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) als zweckmäßige Vergleichstherapien zur Ausgestaltung einer patientenindividuellen optimierten Standardtherapie 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. Die Auswahl der Therapie hat nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Komorbiditäten der Patienten, des Schweregrades der Erkrankung und Nebenwirkungen der Arzneimittel zu erfolgen.

b) Patientenpopulation B

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht 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. Daher wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast steht erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung, daher wird dieser als weniger „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab sowie Ustekinumab.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:

a) Patientenpopulation A:

Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie [Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB]) ist nicht belegt.

Begründung:

Aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien für die Patientenpopulation A wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo durchgeführt.

Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studiendauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.

Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.³ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie auf der Methotrexat-Seite (CHAMPION) aufgrund ihres direkten Vergleiches von Methotrexat gegenüber Placebo, die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie unter Berücksichtigung von Methotrexat als auch Fumarsäureestern, Ciclosporin und Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB) adäquat umgesetzt wurde. Methotrexat kann zwar für einen Teil der Patienten die optimal gewählte Therapieoption sein, aber es ist nicht sichergestellt ob auch andere Therapieauswahlmöglichkeiten in Frage gekommen wären.

Zusammenfassend lassen sich aus dem vorgelegten indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufweisen.

Der Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ist damit nicht belegt.

b) Patientenpopulation B:

Teilpopulation B1

Patienten, die bereits mit Biologika vorbehandelt sind⁴:

Es liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) vor.

Teilpopulation B2

Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt sind⁵:

³ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

⁴ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Teilpopulation B1“ verwiesen.

Es liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) vor.

Begründung:

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Bewertung liegen die Ergebnisse aus der vorgelegten Studie CAIN457A2317 (CLEAR) zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie die weltweit in 134 Studienzentren durchgeführt wurde. Es wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten erkrankt waren und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien, Phototherapien oder systemischen Therapien nur unzureichend therapiert wurden. Demnach wurden auch Patienten eingeschlossen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten und Patienten, die schon eine systemische Therapie erhalten hatten. Alle für die Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf die hier relevante Studien-Teilpopulation, bei der mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte. In der Studie wurden 676 Patienten eingeschlossen (Secukinumab [n=337]; Ustekinumab [n=339]) und im Verhältnis 1:1 zu Secukinumab oder Ustekinumab randomisiert, die relevante Teilpopulation repräsentieren 313 Patienten (Secukinumab [n=164]; Ustekinumab [n=149]). Die erste Behandlungsphase dauerte 16 Wochen. In der zweiten Behandlungsphase bis zur Woche 52 wurde das Behandlungsregime der Erhaltungstherapie fortgesetzt.

Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle relevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagewahrscheinlichkeit für die Patientenpopulation B als Hinweis eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens für Patientenpopulation B

Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

⁵ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Teilpopulation B2“ verwiesen.

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Plaque-Psoriasis Symptomen (Schmerz, Juckreiz, Schuppung und Gesundheitszustand), Remission (PASI 100) sowie Response (PASI 75 bzw. PASI 90) dargestellt.

Die Bewertung der Symptomatik Schmerz, Juckreiz und Schuppung basiert auf Daten, welche durch den Patienten anhand eines elektronischen Psoriasis-Tagebuch erfasst wurden. Der Patient bewertet dazu seine Psoriasis-bedingten Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden auf jeweils einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (so starke Beeinträchtigung wie man sich vorstellen kann). Höhere Werte beschreiben daher einen schlechteren Zustand als geringere Werte.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Remission, gemessen anhand des PASI 100, wurden zwei Operationalisierungen vorgelegt. Zum einen der Anteil der Patienten die zum Zeitpunkt Woche 52 eine Remission (gemessen anhand des PASI 100) zeigten zum anderen für den kumulativen Anteil der Patienten die im Studienverlauf den PASI 100 erreicht haben.

Der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis Anzeichen) und 72 liegen.

Symptomatik

Es lagen keine Responderanalysen vor, sodass in der Darstellung der Effekte auf standardisierte Mittelwertdifferenzen (MD) zurückgegriffen wurde.

Symptomatik (Schmerz)

In der Gesamtbetrachtung der Patientenpopulation B ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Jedoch zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika (p-Wert = 0,008). Für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor (Behandlungsgruppen-Unterschied: MD -1,77 [95%-KI -2,91;-0,63]; p-Wert 0,002), während sich für die Population ohne vorherige Therapie mit Biologika kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab (MD -0,07 [95%-KI -0,57; 0,43]; p-Wert 0,788).

Symptomatik (Juckreiz)

In der Gesamtbetrachtung der Patientenpopulation B ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt Juckreiz ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (MD) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von - 0,2 lag.

Es zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika (p-Wert = 0,004), somit ergibt sich für Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie

ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab (Behandlungsgruppen-Unterschied: MD -2,35 [95%-KI -3,62;-1,08] p-Wert < 0,001), während sich für die Population ohne vorherige Therapie mit Biologika kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab (MD -0,30 [95%-KI -0,86; 0,26]; p-Wert 0,296).

Symptomatik (Schuppung)

In der Gesamtbetrachtung der Patientenpopulation B ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt Schuppung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (MD) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von - 0,2 lag.

Es zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika (p-Wert = 0,045). Patienten mit einer vorherigen Biologika Therapie zeigen eine signifikante Verbesserung des Endpunkt Schuppung im Secukinumab-Arm gegenüber dem Ustekinumab-Arm. Somit ergibt sich für Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab (Behandlungsgruppen-Unterschied: MD -1,88 [95%-KI -3,04;-0,71]; p-Wert 0,002). Für die die Population ohne vorherige Therapie mit Biologika zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MD -0,57 [95%-KI -1,09; - 0,06]; p-Wert 0,296). Das 95 %-KI für Hedges' g lag jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Fazit Symptomatik

In der Zusammenschau zeigt sich für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung jeweils konstant eine Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit einem Biologikum (Teilpopulation B1) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95%-Konfidenzintervall lag jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle, so dass von klinisch relevanten Effekten auf diese patientenrelevante Endpunkte auszugehen ist. Angesichts der Tatsache, dass für die Nutzenbewertung keine Responderanalysen zur Verfügung stehen, ist für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung von einem Zusatznutzen auszugehen.

Für die nicht mit einem Biologikum vorbehandelten Patienten (Teilpopulation B2) zeigt sich dagegen für die Endpunkte Juckreiz und Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass sich kein Zusatznutzen für diese Teilpopulation herleiten lässt. Für den Endpunkt Schuppung liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch lässt sich die klinische Relevanz dieses Unterschiedes nicht abschätzen, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt. Folglich lässt sich auch für das Symptom „Schuppung“ kein Zusatznutzen für die Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung ableiten.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheits schwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.

Remission (PASI 100)

Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

Response (PASI 75 bzw. PASI 90)

Für beide Response Schwellenwerte, PASI 75 bzw. PASI 90, zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response (PASI 75: RR 1,23 [95%-KI 1,08;1,41]; p-Wert 0,001; PASI 90: RR 1,28 [95%-KI 1,06;1,54]; p-Wert 0,008) als auch hinsichtlich des kumulativen Anteils der Patienten, die den PASI 75 bzw. PASI 90 während des Studienverlaufes erreicht haben (PASI 75: HR 1,39 [95%-KI 1,11;1,76]; p-Wert 0,005; PASI 90: HR 1,46 [95%-KI 1,14;1,86]; p-Wert 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.

In der Gesamtschau liegt ein positiver Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor. Die Ergebnisse zeigen ferner die gleiche Effektrichtung, so dass sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab ableiten lässt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Responder

Beim DLQI handelt es sich um einen Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung, der Fra-

gebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat vier Antwortkategorien von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark). Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung zu Woche 16 der Studie waren aufgrund der zu kurzen Studiendauer nicht verwertbar. Daher wurde der Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 52 bewertet, diese zeigten ein statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Secukinumab (n=100 [61,7%] vs. n=73 [49,3%]) gegenüber Ustekinumab (RR 1,25 [95%-KI 1,02; 1,53;] p-Wert 0,029). Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁶

Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Daraus ergibt sich weder ein größerer noch geringerer Schaden für Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Fazit zu Patientenpopulation B

Für die Patienten der Patientenpopulation B (bestehend aus Teilpopulation B1 mit Biologika-Vorbehandlung und Teilpopulation B2 ohne Biologika-Vorbehandlung) findet sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein signifikanter Vorteil zugunsten des Secukinumab-Arms, der in einem geringen Zusatznutzen resultiert. Die Auswertungen des Endpunktes DLQI-Responder zeigten für die gesamte Patientenpopulation B unabhängig von der Biologika-Vorbehandlung eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab gegenüber Ustekinumab. Dieser Lebensqualitätsvorteil wird insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere und des chronischen rezidivierenden Verlaufs der Erkrankung „Plaque-Psoriasis“ positiv bewertet.

Aus den signifikanten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten Remission (PASI 100) und Response (PASI 75, bzw. PASI 90), welche die Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung abbilden, ergibt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Secukinumab. Die Response gemessen mit Hilfe des PASI 75 sowie PASI 90 zeigt eine deutliche Verbesserung zugunsten des Secukinumab-Arms. Auch bei dem kumulativen Anteil der Patienten, die im Studienverlauf das Ereignis PASI 75 oder 90 beziehungsweise eine Remission (PASI 100) erreicht hatten, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Secukinumab.

Für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung liegt eine konstante Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika vor, so dass ausschließlich für Teilpopulation B1 (Patienten mit Biologika-Vorbehandlung) hinsichtlich der Verbesserung der Symptome Juckreiz, Schmerzen und Schuppung ein signifikanter sowie auch relevanter Vorteil zugunsten von Secukinumab vorliegt, welcher in einem nicht quantifizierbarer Zusatznutzen resultiert.

Zusammenfassend zeigt die Bewertung der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich positive Effekte, unterstützend dazu ergeben sich keine Nachteile von Secukinumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

⁶ SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen für Teilpopulation B1 (mit Biologika-Vorbehandlung) als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Für Teilpopulation B2 (ohne Biologika-Vorbehandlung) lässt sich aufgrund der positiven Effekte beim Morbiditätsendpunkt PASI und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Für Patienten der Teilpopulation B2 werden die Effekte von Secukinumab deshalb in der Gesamtschau als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

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

Bei den Angaben zu den Patientenzahlen der Patientenpopulation A werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Bei den Angaben zu den Patientenzahlen der Patientenpopulation B werden Daten gemäß des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015 zu Grunde gelegt.

Da keine Patientenzahlen hinsichtlich der erfolgten Vorbehandlung mit und ohne Biologika vorliegen, wird das Verhältnis der Patientenzahlen aus der Studie CAIN457A2317 zugrunde gelegt. In dieser Studie erhielten etwa 16,8 % der Patienten eine Vorbehandlung mit biologischen Antirheumatika. Dementsprechend werden die Patientenzahlen für die Teilpopulationen mit bzw. ohne Biologika-Vorbehandlung angepasst.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx[®] (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht- Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruch-

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

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauches die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt und daraufhin die Arzneimittelkosten auf Basis Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs 1 SGB V, erhoben.

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

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁷, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Ciclosporin wird Körpergewicht abhängig dosiert, eine Tagesdosis von 2,5-5 mg/kg wird laut Fachinformation empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 - 381,5 mg bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg. Daher 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 Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle vier 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.

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. Methotrexat wird einmal wöchentlich verabreicht, je nach Therapieansprechen kann nach einer initialen Testdosis von 2,5-5 mg eine Dosis von 7,5- 30 mg pro Woche verabreicht werden. Diesem Aspekt ist Rechnung getragen in dem in Verbrauch und Jahrestherapiekosten eine Spanne angegeben wird.

Kosten der nicht-medikamentösen Behandlungen:

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

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach – und Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätz-

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

lich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Secukinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. 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.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Januar 2015, sowie am 26. Mai 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Mai 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 29. Mai 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Secukinumab ist der 1. Juni 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Secukinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2015 statt.

⁸ „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 (letzter Zugriff 26.10.2015)

Mit Schreiben vom 9. Oktober 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Oktober 2015 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. November 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015 26. Mai 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	29. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Oktober 2015 3. November 2015 17. November 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	27. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 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 15. Oktober 2015 (BAnz AT 02.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Secukinumab wie folgt ergänzt:

Secukinumab

Beschluss vom: 27. November 2015

In Kraft getreten am: 27. November 2015

BAnz AT 29.12.2015 B4

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

c) Patientenpopulation A:

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, NB⁹-UV-B)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patientenpopulation B:

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:

Patientenpopulation B 1) Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

⁹ Schmalband-UV-B (311 nm)

Patientenpopulation B 2) Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten

Ergebnisse für Patientenpopulation B¹⁰:

Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ¹¹
Mortalität					
Gesamt mortalität	163	0	148	1 (0,7)	0,30 [0,01;7,38]; 0,361
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI-Responder	162	100 (61,7)	148	73 (49,3)	1,25 [1,02;1,53]; 0,029
Nebenwirkungen					
UE	163	147 (90,2)	148	127 (85,8)	-
SUE	163	13 (8,0)	148	12 (8,4)	0,98 [0,46; 2,09]; >0,999
Abbruch wegen UE	163	6 (3,7)	148	5 (3,4)	1,09 [0,34; 3,50]; 0,922
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen	163	99 (60,7)	148	94 (63,5)	0,96 [0,80; 1,14]; 0,648
Morbidität					
Response (PASI 75)	163	136 (83,4)	148	100 (67,6)	1,23 [1,08;1,41]; 0,001
Response (PASI 90)	163	110 (67,5)	148	78 (52,7)	1,28 [1,06;1,54]; 0,008
Remission (PASI 100)	163	59 (36,2)	148	39 (26,4)	1,37 [0,98;1,93]; 0,063

¹⁰ Daten entstammen der IQWiG Dossierbewertung Auftrag A15-20 Version 1.0 Stand 28.08.2015 sowie dem Addendum zum Auftrag A15-20 Version 1.0 Stand 28.10.2015. Es werden ausschließlich Studiendaten zu Woche 52 dargestellt. (Daten der Studie CAIN457A2317)

¹¹ Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al; 1994]).

Endpunkt-kategorie	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab
	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Anderung Woche 52 ¹² MW ¹³ (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Anderung Woche 52 ⁴ MW (SE) ⁵	MD [95 %-KI]; p-Wert
Patientengruppe B gesamt							
Schmerz	162	5,17 (0,24)	-4,04 (0,18)	148	5,09 (0,24)	-3,73 (0,19)	-0,31[-0,78;0,16]; 0,196
Juckreiz	162	7,43 (0,17)	-5,79 (0,20)	148	7,29 (0,17)	-5,20 (0,21)	-0,58 [-1,11;-0,06]; 0,030 Hedges' g: -0,23 [-0,45; -0,01] ¹⁴
Schuppung	162	7,64 (0,18)	-6,34 (0,18)	148	7,55 (0,17)	-5,60 (0,19)	-0,74 [-1,22; -0,27]; 0,002 Hedges' g: -0,32 [-0,55; -0,10] ¹⁴
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	162	64,75 (1,78)	17,60 (1,53)	148	65,20 (1,95)	15,58 (1,61)	2,01 [-1,97;6,00]; 0,321
Patientengruppe B1) Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung							
Schmerz	31	5,97 (0,51)	-3,96 (0,37)	21	6,24 (0,63)	-2,19 (0,45)	-1,77 [-2,91;-0,63]; 0,002 Hedges' g: -0,85 [-1,43; -0,27] ¹⁴
Juckreiz	31	7,58 (0,40)	-5,59 (0,41)	21	7,90 (0,41)	-3,24 (0,50)	-2,35 [-3,62;-1,08]; <0,001 Hedges' g: -1,01 [-1,60; -0,42] ¹⁴
Schuppung	31	8,06 (0,35)	-6,09 (0,38)	21	8,14 (0,38)	-4,21 (0,46)	-1,88 [-3,04;-0,71]; 0,002 Hedges' g: -0,88 [-1,46; -0,30] ¹⁴
Patientengruppe B2) Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung							
Schmerz	131	4,98 (0,27)	-4,09 (0,20)	127	4,91 (0,26)	-4,02 (0,20)	-0,07 [-0,57;0,43]; 0,788
Juckreiz	131	7,39 (0,19)	-5,88 (0,22)	127	7,19 (0,19)	-5,59 (0,22)	-0,30 [-0,86;0,26]; 0,296
Schuppung	131	7,53 (0,20)	-6,44 (0,20)	127	7,46 (0,19)	-5,87 (0,21)	-0,57 [-1,09;-0,06]; 0,029 Hedges' g: -0,24 [-0,49; 0,00] ¹⁴

¹² Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0-10.

¹³ Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um die LOCF-Auswertung der FAS-Population.

¹⁴ Berechnung des IQWiG; Approximation der gepoolten Standardabweichung für Hedges' g über die dargestellten Standardfehler und die Patientenzahlen.

Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N	Kaplan- Meier- Schätzer ¹⁵ % (SE) ¹⁶	N	Kaplan- Meier- Schätzer ⁷ % (SE) ⁸	HR [95 %-KI]; p-Wert ³
Kumulativer Anteil der Patienten mit Erreichen des PASI 75	164	96,79 (1,45)	149	95,24 (1,88)	1,39 [1,11;1,76]; 0,005
Kumulativer Anteil der Patienten mit Erreichen des PASI 90	164	89,93 (2,46)	149	88,00 (2,77)	1,46 [1,14;1,86]; 0,002
Kumulativer Anteil der Patienten mit Erreichen des PASI 100	164	69,74 (3,68)	149	55,26 (4,19)	1,52 [1,14;2,02]; 0,005

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

- A) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind:

ca. 19.800 -137.300

- B) 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

ca. 32.400 – 97.100

- B1) Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika

ca. 5.400 – 16.300

- B2) Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika

¹⁵ Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52.

¹⁶ Cox-Regression mit Behandlung, adjustiert für den PASI-Score zu Studienbeginn und nach Gewicht (≤ 100 kg, >100 kg).

ca. 27.000 – 80.800

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx® (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Balneo-PUVA: Methoxsalen+ UV-A	3-4 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich ¹⁷	
Photosoletherapie ^{17, 18}	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen +UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB ¹ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP	24 FP
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ¹⁹	120–720 mg/Tag	200 Tab	365 – 2190 Tab
Ciclosporin	25- 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1825 Kap ²⁰
Methotrexat	7,5-15 mg	7,5-30 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab

¹⁷ Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3-5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

¹⁸ Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

¹⁹ Die Fumarsäureester-Präparate bestehen aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

²⁰ Basierend auf einem Körpergewicht von 76,5 kg (Mikrozensus 2013).

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Orale PUVA: Methoxsalen +UV-A	patientenindividuell unterschiedlich			
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
NB ¹ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP	26 FP
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF ¹²
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS

Verwendete Abkürzung: Fertipgen [FP]/ Tabletten [Tab]/ Kapseln [Kap]/ Durchstechflaschen [DF]/ Fertigspritze [FS]

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab	5682,88 €	5359,83 € [1,77 € ²¹ , 321,28 € ²²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹³ , 75,89 € ¹⁴]
Ciclosporin 25 mg	106,11 € ²³	96,82 € [1,77 € ¹³ , 7,52 € ¹⁴]
Ciclosporin 50 mg	202,93 € ¹⁵	185,98 € [1,77 € ¹³ , 15,18 € ¹⁴]
Ciclosporin 100 mg	398,29 € ¹⁵	365,89 € [1,77 € ¹³ , 30,63 € ¹⁴]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁵	29,88 € [1,77 € ¹³ , 1,77 € ¹⁴]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁵	52,00 € [1,77 € ¹³ , 3,68 € ¹⁴]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € ¹³ , 9,64 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5231,36 €	4934,10 € [1,77 € ¹³ , 295,49 € ¹⁴]
Infliximab	3506,19 €	3335,59 € [1,77 € ¹³ , 168,83 € ¹⁴]
Ustekinumab	5021,41 €	4736,14 € [1,77 € ¹³ , 283,50 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

²¹ Rabatt nach §130

²² Rabatt nach §130a

²³ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ²⁴	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ²⁵	1	89,50 €	89,50 €
Balneo-PUVA	Balneophototherapie (GOP 10350) ²⁶	patientenindividuell	40,88 € ²⁷	-
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁸	patientenindividuell	40,88 € ²⁸	-
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patientenindividuell	5,65 € ²⁹ 3,60 €	-
NB ¹ -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patientenindividuell	5,65 € ¹⁸	-

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Secukinumab	21 439,32 €

²⁴ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

²⁵ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

²⁶ Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

²⁷ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

²⁸ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

²⁹ Betrag je Sitzung.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat	51,78 – 5984,39 €
Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA oder NB ¹ -UV-B)	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	17 345,07 - 21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69,40 – 164,40 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung³⁰

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	max. 81,00 €	1	6,5	max. 526,50 €

³⁰ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) 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, (3) 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.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann 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 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 sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesverwaltungsamt der Justiz
und für Verbraucher
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 29. Dezember 2015
BAnz AT 29.12.2015 B4
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 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 15. Oktober 2015 (BAnz AT 02.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

L

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Secukinumab wie folgt ergänzt:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patientenpopulation A:

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.

b) Patientenpopulation B:

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:

Patientenpopulation B1) Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientenpopulation B2) Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

¹ Schmalband-UV-B (311 nm)



Studienergebnisse nach Endpunkten

Ergebnisse für Patientenpopulation B²:

Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	163	0	148	1 (0,7)	0,30 [0,01; 7,38]; 0,361
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI-Responder	162	100 (61,7)	148	73 (49,3)	1,25 [1,02; 1,53]; 0,029
Nebenwirkungen					
UE	163	147 (90,2)	148	127 (85,8)	-
SUE	163	13 (8,0)	148	12 (8,4)	0,98 [0,46; 2,09]; > 0,999
Abbruch wegen UE	163	6 (3,7)	148	5 (3,4)	1,09 [0,34; 3,50]; 0,922
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	163	99 (60,7)	148	94 (63,5)	0,96 [0,80; 1,14]; 0,648
Morbidität					
Response (PASI 75)	163	136 (83,4)	148	100 (67,6)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,001
Response (PASI 90)	163	110 (67,5)	148	78 (52,7)	1,28 [1,06; 1,54]; 0,008
Remission (PASI 100)	163	59 (36,2)	148	39 (26,4)	1,37 [0,98; 1,93]; 0,063

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Woche 52 ³ MW (SE) ⁴	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Woche 52 ³ MW (SE) ⁴	
Patientengruppe B gesamt							
Schmerz	162	5,17 (0,24)	-4,04 (0,18)	148	5,09 (0,24)	-3,73 (0,19)	-0,31 [-0,78; 0,16]; 0,196
Juckreiz	162	7,43 (0,17)	-5,79 (0,20)	148	7,29 (0,17)	-5,20 (0,21)	-0,58 [-1,11; -0,06]; 0,030 Hedges' g: -0,23 [-0,45; -0,01] ⁵
Schuppung	162	7,64 (0,18)	-6,34 (0,18)	148	7,55 (0,17)	-5,60 (0,19)	-0,74 [-1,22; -0,27]; 0,002 Hedges' g: -0,32 [-0,55; -0,10] ⁵
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)	162	64,75 (1,78)	17,60 (1,53)	148	65,20 (1,95)	15,58 (1,61)	2,01 [-1,97; 6,00]; 0,321

² Daten entstammen der IQWiG Dossierbewertung Auftrag A15-20 Version 1.0 Stand 28. August 2015 sowie dem Addendum zum Auftrag A15-20 Version 1.0 Stand 28. Oktober 2015. Es werden ausschließlich Studiendaten zu Woche 52 dargestellt (Daten der Studie CAIN457A2317).

³ Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andris A. et al; 1994]).

⁴ Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0 bis 10.

⁵ Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um die LOCF-Auswertung der FAS-Population.

⁶ Berechnung des IQWiG; Approximation der gepoolten Standardabweichung für Hedges' g über die dargestellten Standardfehler und die Patientenzahlen.



Endpunkt- kategorie Endpunkt	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Woche 52 ² MW (SE) ²	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Woche 52 ² MW (SE) ²	
Patientengruppe B1) Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung							
Schmerz	31	5,97 (0,51)	-3,96 (0,37)	21	6,24 (0,63)	-2,19 (0,45)	-1,77 [-2,91; -0,63]; 0,002 Hedges' g: -0,85 [-1,43; -0,27] ⁶
Juckreiz	31	7,58 (0,40)	-5,59 (0,41)	21	7,90 (0,41)	-3,24 (0,50)	-2,35 [-3,62; -1,08]; < 0,001 Hedges' g: -1,01 [-1,60; -0,42] ⁶
Schuppung	31	8,06 (0,35)	-6,09 (0,38)	21	8,14 (0,38)	-4,21 (0,46)	-1,88 [-3,04; -0,71]; 0,002 Hedges' g: -0,88 [-1,46; -0,30] ⁶
Patientengruppe B2) Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung							
Schmerz	131	4,98 (0,27)	-4,09 (0,20)	127	4,91 (0,26)	-4,02 (0,20)	-0,07 [-0,57; 0,43]; 0,788
Juckreiz	131	7,39 (0,19)	-5,88 (0,22)	127	7,19 (0,19)	-5,59 (0,22)	-0,30 [-0,86; 0,26]; 0,296
Schuppung	131	7,53 (0,20)	-6,44 (0,20)	127	7,46 (0,19)	-5,87 (0,21)	-0,57 [-1,09; -0,06]; 0,029 Hedges' g: -0,24 [-0,49; 0,00] ⁶

Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Kaplan-Meier- Schätzer % (SE)	N	Kaplan-Meier- Schätzer % (SE)	
Kumulativer Anteil der Patienten mit Erreichen des PASI 75	164	96,79 (1,45)	149	95,24 (1,88)	1,39 [1,11; 1,76]; 0,005
Kumulativer Anteil der Patienten mit Erreichen des PASI 90	164	89,93 (2,46)	149	88,00 (2,77)	1,46 [1,14; 1,86]; 0,002
Kumulativer Anteil der Patienten mit Erreichen des PASI 100	164	69,74 (3,68)	149	55,26 (4,19)	1,52 [1,14; 2,02]; 0,005

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

A) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind:

ca. 19 800 – 137 300

B) 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:

ca. 32 400 – 97 100

B1) Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika

ca. 5 400 – 16 300

² Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52.

⁶ Cox-Regression mit Behandlung, adjustiert für den PASI-Score zu Studienbeginn und nach Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg).



B2) Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika

ca. 27 000 – 80 800

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx® (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1 – 3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Balneo-PUVA: Methoxsalen + UV-A	3 – 4 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich ⁹	
Photoletherapie ^{9, 10}	patientenindividuell unterschiedlich		
Orale PUVA: Methoxsalen + UV-A	patientenindividuell unterschiedlich		
NB ¹ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP	24 FP
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ¹¹	120 – 720 mg/Tag	200 Tab	365 – 2190 Tab
Ciclosporin	25 – 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1825 Kap ¹²
Methotrexat	7,5 – 15 mg	7,5 – 30 mg/Woche	30 Tab	52 – 104 Tab
Orale PUVA: Methoxsalen + UV-A	patientenindividuell unterschiedlich			
Photoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
NB ¹ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich			

⁹ Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gemäß § 3 Absatz 1 der Richtlinie Methoden vertragärztliche Versorgung 3 – 5 x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

¹⁰ Für die Photoletherapie stehen die asynchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

¹¹ Die Fumarsäureester-Präparate bestehen aus verschiedenen Fumarsäuresalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

¹² Basierend auf einem Körpergewicht von 76,5 kg (Mikrozensus 2013).



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP	26 FP
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF ¹²
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS

Verwendete Abkürzung: Fertipgen [FP]/Tabletten [Tab]/Kapseln [Kap]/Durchstechflaschen [DF]/Fertigspritze [FS]

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab	5 682,88 €	5 359,83 € [1,77 € ¹³ , 321,28 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹³ , 75,89 € ¹⁴]
Ciclosporin 25 mg	106,11 € ¹⁵	96,82 € [1,77 € ¹³ , 7,52 € ¹⁴]
Ciclosporin 50 mg	202,93 € ¹⁵	185,98 € [1,77 € ¹³ , 15,18 € ¹⁴]
Ciclosporin 100 mg	398,29 € ¹⁵	365,89 € [1,77 € ¹³ , 30,63 € ¹⁴]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁵	29,88 € [1,77 € ¹³ , 1,77 € ¹⁴]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁵	52,00 € [1,77 € ¹³ , 3,68 € ¹⁴]
Orale PUVA: Methoxsalen	59,52 €	48,11 € [1,77 € ¹³ , 9,64 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5 231,36 €	4 934,10 € [1,77 € ¹³ , 295,49 € ¹⁴]
Infliximab	3 506,19 €	3 335,59 € [1,77 € ¹³ , 168,83 € ¹⁴]
Ustekinumab	5 021,41 €	4 736,14 € [1,77 € ¹³ , 283,50 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁶	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁷	1	89,50 €	89,50 €
Balneo-PUVA	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁸	patienten-individuell	40,88 € ¹⁹	-

¹² Rabatt nach §130¹⁴ Rabatt nach §130a¹⁵ Festbetrag¹⁶ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.¹⁷ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleosidanaloga möglich.¹⁸ Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).¹⁹ Betrag nur einmal am Behandlungstag.



Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Phototherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁸	patientenindividuell	40,88 € ²⁰	-
Orale PUVA	Orale PUVA (GOP 30430) (GOP 30431)	patientenindividuell	5,65 € ²¹ 3,60 €	-
NB ¹ -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patientenindividuell	5,65 € ¹⁸	-

Jahrestherapeutenkosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapeutenkosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Secukinumab	21 439,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat	51,78 – 5 984,39 €
Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA oder NB ¹ -UV-B)	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	17 345,07 – 21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69,40 – 164,40 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung²²

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	maximal 81,00 €	1	6,5	maximal 526,50 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹⁸ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

²¹ Betrag je Sitzung.

²² Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) gegebenenfalls 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 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann 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 Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapeutenkosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekenverkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgröße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Mai 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Secukinumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde am 28. Oktober 2015 dem G-BA übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab - Gemeinsam...

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/>

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2015
- **Beschlussfassung:** Ende November 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167)

- [Modul 1 \(175.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-859/2015-05-29_Modul1_Secukinumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-859/2015-05-29_Modul1_Secukinumab.pdf)
- [Modul 2 \(195.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-860/2015-05-29_Modul2_Secukinumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-860/2015-05-29_Modul2_Secukinumab.pdf)
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf)
- [Modul 4 \(6.7 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-862/2015-05-29_Modul4A_Secukinumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.2 MB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-174/Informationen%20zur%20zVT_Secukinumab.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Secukinumab (Cosentyx®):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von

a) erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:

- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)

b) 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, ist

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

Stand der Information: Mai 2015

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 01.09.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(583.8 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-863/2015-09-01_Nutzenbewertung%20IQWiG_Secukinumab.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2015

- Mündliche Anhörung: 05.10.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Secukinumab - 2015-06-01-D-167*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Secukinumab - 2015-06-01-D-167*) zu richten. 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 05.10.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.09.2015 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: Ende November 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.10.2015 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 24.09.2015

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.09.2015
UCB Pharma GmbH	18.09.2015
Pfizer Pharma GmbH	21.09.2015
Dr. Strömer, Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD)	21.09.2015
Prof. Dr. Reich, DERMATOLOGIKUM HAMBURG	21.09.2015
PD Dr. med Alexander Nast, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Ber	21.09.2015
Biogen GmbH	22.09.2015
Almirall Hermal GmbH	22.09.2015
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.09.2015
Janssen-Cilag GmbH	22.09.2015
Celgene GmbH	22.09.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.09.2015
medac GmbH	22.09.2015
Prof. Dr. med. Diamant Thaci, Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Lübeck	22.09.2015
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	22.09.2015
Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Körber, Klinikum für Dermatologie , Universitätsklinikum Essen	22.09.2015
Prof. Dr. B. Bonnekoh Univ.-Hautklinik Magdeburg	22.09.2015
Prof. Dr. med. Matthias Augustin Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) u a.	22.09.2015
Dr. med. Ralph von Kiedrowski Psoriasis Praxisnetz Süd-West e.V.	22.09.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Kress, Dr. Hr. Wasmuth, Dr. Hr. Melzer, Dr. Hr. Güttner, Hr.
Pfizer Pharma GmbH / Health & Value Germany	Schwanke, Dr. Fr. Leverkus, Hr.
Dr. Strömer, Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD	Strömer, Dr. Hr.
Biogen GmbH	Ruf, Fr. Mraz, Fr.
Almirall Hermal GmbH	Alvarez-Ossorio, Dr. Fr. Sickold, Dr. Fr.
Janssen-Cilag GmbH	Storim, Dr. Dr. Hr. Wilbertz, Fr.
Celgene GmbH	Finkler, Fr. Schindler, Hr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Rasch, Dr. Hr. Vitzthum, Fr.
medac GmbH	Erdmann, Dr. Hr. Bahr, Hr.
Prof. Dr. med. Diamant Thaci Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	Thaci, Prof. Dr. Hr.
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Huss-Marp, Prof. Dr. Hr. Glogger, Fr.
Prof. Dr. med. Matthias Augustin Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Augustin, Prof. Dr. Hr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Wasmuth, Dr. Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kress, Dr. Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Melzer, Dr. Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Güttner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH / Health & Value Germany						
Schwanke, Dr. Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Leverkus, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Strömer, Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Biogen GmbH						
Mraz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ruf, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Almirall Hermal GmbH						
Sickold, Dr. Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Fr. Alvarez-Ossorio	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Storim, Dr. Dr. Hr	Ja	Nein	Ja	k.A	k.A.	Nein
Wilbertz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Celgene GmbH						
Schindler, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Finkler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Rasch, Dr. Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Vitzthum, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Erdmann, Dr. Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Bahr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck						
Thaci Diamant Prof. Dr. med. Hr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Huss-Marp, Prof. Dr. Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Glogger, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Prof. Dr. med. Matthias Augustin	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.09.2015
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Präambel:

Am 01.09.2015 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 322) zur Dossierbewertung von Secukinumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

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

1. Zusammenfassung der Historie einer mehrjährigen engen Abstimmung zwischen dem G-BA und der Novartis Pharma GmbH für die Nutzenbewertung von Secukinumab
2. Patientenrelevanz der Morbiditäts-Endpunkte PASI 75-, PASI 90- und PASI 100-Response
3. Divergierende Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response im IQWiG-Bericht und in der G-BA Beratung
4. Zusätzliche Analysen zur PASI 100-Response (Subpopulation B)
5. Kostenkalkulation zu Methotrexat, Infliximab und Biosimilars
6. Einreichung zusätzlicher Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich (Subpopulation A)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung der Stellungnahme</p> <p>Das vorgelegte Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation „mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis“ ist das Ergebnis einer mehrjährigen engen Abstimmung zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und der Novartis Pharma GmbH. In vier Beratungsgesprächen hat der G-BA u.a. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), zum Zeitpunkt der Studienauswertung, zur Abgrenzung von Subpopulationen und zu patientenrelevanten Endpunkten beraten. So hat der G-BA z.B. im letzten Beratungsgespräch im Januar 2015 neben Remission in Bezug auf Morbidität auch explizit Response als patientenrelevant bestimmt und diese als „mindestens PASI 50“ definiert (1). Diese Definition bezieht sich auf eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und inkludiert Endpunkte mit einer PASI Verbesserung von mindestens 50 % (PASI 50/75/90/100-Response). Die Novartis Pharma GmbH hat die Anforderungen des G-BA aus den Beratungsgesprächen u.a. durch wesentliche Modifikationen in der CLEAR-Studie, durch das zusätzliche Aufsetzen der PRIME-Studie und die Verschiebung der Markteinführung von Secukinumab in Deutschland bis zur Verfügbarkeit von 24-Wochen-Daten der CLEAR-Studie bestmöglich umgesetzt. Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH enthält das vorgelegte Dossier folglich Daten, die den Zusatznutzen von Secukinumab in Übereinstimmung mit den Anforderungen des G-BA belegen.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten neben der PASI 100-Response auch die Responderanalysen PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Secukinumab berücksichtigt werden. Die Response-Kriterien PASI 75 und 90 sind Maße für die Besserung der Morbidität und somit getrennt von der Dimension der Lebensqualität (gemessen am Dermatology Life Quality Index (DLQI)) zu betrachten. Eine Korrelation dieser beiden</p>	<p>Für die Patienten der Patientenpopulation B, erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (bestehend aus Teilpopulation B1 mit Biologika-Vorbehandlung und Teilpopulation B2 ohne Biologika-Vorbehandlung) findet sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein signifikanter Vorteil zugunsten des Secukinumab-Arms, der in einem geringen Zusatznutzen resultiert. Die Auswertungen des Endpunktes DLQI-Responder zeigten für die gesamte Patientenpopulation B unabhängig von der Biologika-Vorbehandlung eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab gegenüber Ustekinumab. Dieser Lebensqualitätsvorteil wird insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere und des chronischen rezidivierenden Verlaufs der Erkrankung „Plaque-Psoriasis“ positiv bewertet.</p> <p>Aus den signifikanten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten Remission (PASI 100) und Response (PASI 75, bzw. PASI 90), welche die Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung abbilden, ergibt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Secukinumab. Die Response gemessen mit Hilfe des PASI 75 sowie PASI 90 zeigt eine deutliche Verbesserung zugunsten des Secukinumab-Arms. Auch bei dem kumulativen Anteil der Patienten, die im Studienverlauf das Ereignis PASI 75 oder 90 beziehungsweise eine Remission (PASI 100) erreicht hatten, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Secukinumab.</p> <p>Für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung liegt eine konstante Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika vor, so dass ausschließlich für Teilpopulation B1 (Patienten mit Biologika-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien wurde in verschiedenen Publikationen nachgewiesen (2-4). Unabhängig davon ist die Novartis Pharma GmbH aufgrund der verschiedenen Dimensionen der Auffassung, dass der Nachweis einer Korrelation von Morbiditätsparameter PASI-Response und Lebensqualitätsparameter DLQI für die Ableitung der Patientenrelevanz nicht erforderlich ist. Für die Patientenrelevanz der Morbiditäts-Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response spricht ebenfalls, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei der Bewertung des Zusatznutzens der Balneophototherapie – eine der möglichen zVT von Secukinumab – unterschiedliche Operationalisierungen des PASI (z. B. PASI 75- und 90-Response) zur Bewertung herangezogen hat. Die PASI 75-Response stellt zudem in deutschen und englischsprachigen Leitlinien das aktuelle Therapieziel für alle Patienten dar, während eine vollständig erscheinungsfreie Haut nicht für alle Patienten als realistisch erreichbar gilt. Dies spiegelt sich auch in internationalen HTA-Bewertungen wider, in welchen die PASI 75-Response als klinisch relevantes Outcome berücksichtigt wird. Die PASI 90-Response, die eine PASI-Verbesserung von 90 bis 100 % einschließt, stellt eine über die PASI 75-Response hinausgehende Besserung dar und entspricht einer weitgehend symptomfreien Haut.</p> <p>Im Beratungsgespräch im Januar 2015 definierte der G-BA eine Response von mindestens PASI 50 als patientenrelevanten Endpunkt in der Dimension Morbidität (1). Auch dies unterstützt die Auffassung der Novartis Pharma GmbH, dass neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung von Secukinumab berücksichtigt werden sollten, für die im eingereichten Dossier eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab gezeigt werden konnte.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich sogar für den Endpunkt PASI 100-Response eine – außer beim RR in der Hauptanalyse - durchweg statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich</p>	<p>Vorbehandlung) hinsichtlich der Verbesserung der Symptome Juckreiz, Schmerzen und Schuppung ein signifikanter sowie auch relevanter Vorteil zugunsten von Secukinumab vorliegt, welcher in einem nicht quantifizierbarer Zusatznutzen resultiert.</p> <p>Zusammenfassend zeigt die Bewertung der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich positive Effekte, unterstützend dazu ergeben sich keine Nachteile von Secukinumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen für Teilpopulation B1 (mit Biologika-Vorbehandlung) als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p>Für Teilpopulation B2 (ohne Biologika-Vorbehandlung) lässt sich aufgrund der positiven Effekte beim Morbiditätsendpunkt PASI und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Für Patienten der Teilpopulation B2 werden die Effekte von Secukinumab deshalb in der Gesamtschau als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu Ustekinumab. Des Weiteren wird die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab auch durch eine neu vorgelegte Analyse der Gesamtpopulation der CLEAR-Studie mit statistisch signifikanten Ergebnissen in der PASI 100-Response gestützt. Für diese Stellungnahme wurde außerdem eine Ereigniszeitanalyse der PASI 100-Response in der Subpopulation B der CLEAR durchgeführt, die ebenfalls die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab belegt. Folglich ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass sowohl in Bezug auf die PASI 100-Response als auch bezüglich der zugehörigen Ereigniszeitanalyse ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vorliegt.</p>	
<p>1. Zusammenfassung der Historie einer mehrjährigen engen Abstimmung zwischen G-BA und der Novartis Pharma GmbH für die Nutzenbewertung von Secukinumab</p> <p>Um das Dossier für die Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation „mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis“ bestmöglich zu erstellen und an den Anforderungen des AMNOG-Prozesses auszurichten, hat die Novartis Pharma GmbH schon frühzeitig während des Zulassungsverfahrens die Beratung durch den G-BA gesucht. Im Laufe der Zeit fanden so insgesamt vier Beratungsgespräche statt.</p> <p>Im Fokus des ersten Beratungsgesprächs (2012-B-021) stand die Bestimmung der zVT. In diesem definierte der G-BA ausschließlich Adalimumab und Infliximab als zVT (5).</p> <p>Infolge des 3. AMGÄndG und neuer Daten bezüglich der vier Biologika, die zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zugelassen sind, bestimmte der G-BA in einem zweiten Beratungsgespräch (2013-B-083) im November 2013 Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab als zVT (6).</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem wurde der Zeitpunkt der Datenauswertung im Detail mit dem G-BA diskutiert (6). Zu diesem Zeitpunkt war der Prüfplan der CLEAR-Studie vs. Ustekinumab bereits final. Um jedoch den Anforderungen des G-BA weitest möglich gerecht werden zu können, wurde die Studie an mehreren Stellen (z.B. zusätzliche Auswertung nach Woche 24) deutlich modifiziert. Die Novartis Pharma GmbH hat außerdem die Markteinführung von Secukinumab in Deutschland bis zur Verfügbarkeit der 24-Wochen-Daten der CLEAR-Studie verschoben.</p> <p>Im Anschluss daran suchte die Novartis Pharma GmbH im November 2014 ein weiteres Mal die Beratung durch den G-BA, da sich Änderungen in der Indikationsformulierung ergaben. Der G-BA bestätigte in diesem Beratungsgespräch (2014-B-088) für <i>systemisch vorbehandelte Patienten</i> (Patienten, bei denen mindestens eine konventionelle systemische Therapie nicht angesprochen hat, kontraindiziert ist oder nicht vertragen wurde) die bereits vorher festgelegte zVT (7).</p> <p>Im Januar 2015 fand ein weiteres G-BA Beratungsgespräch (2014-B-127) statt (1), dessen Hintergrund die zuvor nicht absehbare Erstliniengenehmigung von Secukinumab durch die EMA (Europäische Kommission) war. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) entschied sich mit seiner Positive Opinion vom 20.11.2014 dafür, den Einsatz von Secukinumab als systemische Therapie sowohl für systemisch naive und als auch für vorbehandelte Patienten aufgrund der positiven Nutzen-Risiko-Bewertung dem behandelnden Arzt zu überlassen (8). Der G-BA definierte daraufhin zwei Subpopulationen (1):</p> <p>A: Patienten ohne systemische Vortherapie und</p> <p>B: Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen & Ultraviolett A (PUVA) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.</p>	<p>Aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien für die Patientenpopulation A wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo durchgeführt.</p> <p>Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studiendauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.</p> <p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ebenso wurden auch verschiedene zVT bestimmt: konventionell systemische Therapien für Subpopulation A und Therapien mit den zuvor bereits definierten Biologika für Subpopulation B (9). Um schnellstmöglich auch direkt vergleichende Evidenz für die Subpopulation A zu generieren, wurde die direkte Vergleichsstudie PRIME gegen den Komparator Fumarsäureester, der das in Deutschland am häufigsten angewendete konventionelle Systemtherapeutikum darstellt, gestartet.</p> <p>Zudem wurde in diesem Beratungsgespräch mit dem G-BA besprochen, welche Endpunkte als patientenrelevant einzustufen sind (1).</p> <p><i>„Das grundlegende Therapieziel der Plaque Psoriasis wird definiert als Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und spiegelt sich in folgenden patientenrelevanten Endpunkten wider:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Morbidität, bei der vorliegenden Indikation insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> - Dermale Symptomatik gewichtet nach Charakteristika der psoriatischen Plaques - Körperregion - Anteil der betroffenen Körperoberfläche - Remission oder Response (mindestens PASI 50) - Änderung von Einzel- und/oder Begleitsymptomen...“(1) <p>Fazit:</p> <p>Durch die intensive Interaktion und den engen Abstimmungsprozess zwischen der Novartis Pharma GmbH und dem G-BA wurden die Daten für Secukinumab bestmöglich nach AMNOG-Anforderungen erhoben und aufbereitet sowie für die Nutzenbewertung von Secukinumab</p>	<p>Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.³¹ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p> <p>Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie auf der Methotrexat-Seite (CHAMPION) aufgrund ihres direkten Vergleiches von Methotrexat gegenüber Placebo, die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie unter Berücksichtigung von Methotrexat als auch Fumarsäureestern, Ciclosporin und Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB) adäquat umgesetzt wurde. Methotrexat kann zwar für einen Teil der Patienten die optimal gewählte Therapieoption sein, aber es ist nicht sichergestellt ob auch andere Therapieauswahlmöglichkeiten in Frage gekommen wären.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich aus dem vorgelegten indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufweisen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ist damit nicht belegt.</p>

³¹ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten einer direkt vergleichenden Studie vs. der G-BA definierten zVT zu patientenrelevanten Endpunkten bereitgestellt. Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH enthält das eingereichte Dossier folglich Daten, die den Zusatznutzen von Secukinumab in Übereinstimmung mit den Anforderungen des G-BA belegen.</p>	<p>Der Bewertung von Patientenpopulation B liegen die Ergebnisse aus der vorgelegten Studie CAIN457A2317 (CLEAR) zugrunde.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle relevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagewahrscheinlichkeit für die Patientenpopulation B als Hinweis eingestuft.</p>
<p>2. Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte PASI 75-, PASI 90- und PASI 100-Response</p> <p>a) Verwendung unterschiedlicher Operationalisierungen des PASI bei der Bewertung des Zusatznutzens der Balneophototherapie durch das IQWiG und den G-BA</p> <p>Das IQWiG zieht entgegen der G-BA Beratung in der Nutzenbewertung die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Dies entspricht nicht der Sichtweise der Novartis Pharma GmbH.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So liegt der Wahl der Balneophototherapie als zVT für Secukinumab (9) ein Beschluss des G-BA zur Balneophototherapie zugrunde (10), der wiederum auf einer Bewertung des IQWiG beruht (11). Im Rahmen der Bewertung durch das IQWiG wurde die Balneophototherapie anhand unterschiedlicher PASI Operationalisierungen (z. B. PASI 75- und PASI 90-Response) bewertet. Der Empfehlung des IQWiG wurde vom G-BA gefolgt und infolgedessen der Nutzen der Balneophototherapie als belegt eingestuft (10).</p> <p>Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH wurde somit übereinstimmend mit medizinischen Leitlinien zur Psoriasis die PASI 75- und PASI 90-Response als patientenrelevant angesehen. Zur Bewertung wurden unter anderem die folgenden Zielgrößen herangezogen (11):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome) • Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum <p>Im Rahmen der Bewertung der asynchronen (Bade-PUVA und Photo-soletherapie) und der synchronen Balneophototherapie wurden diese Zielgrößen in einigen der eingeschlossenen Studien auch durch den PASI erhoben (12-18). Auf Basis unter anderem der PASI-Daten aus diesen Studien leitet das IQWiG einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes für mehrere Phototherapien ab (11).</p> <p>Mit Beschluss vom 13. März 2008 folgte der G-BA der Bewertung des IQWiG und sieht für die Bade-PUVA, asynchrone Photosoletherapie und für die synchrone Balneophototherapie den Nutzen für die Behandlung der Psoriasis vulgaris als belegt an (10). Dieser Beschluss sowie der dazugehörige IQWiG Bericht bildeten u.a. auch die Grundlage dafür, dass bei der Bestimmung der zVT für die Bewertung von Secukinumab, die Phototherapie (Narrowband Ultraviolett B (NB-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>UVB), Balneophototherapie, orale PUVA) als eine mögliche zVT durch den G-BA ausgewählt wurde (1).</p> <p>Im August 2013 wurde die Aktualität dieser Informationen durch das IQWiG geprüft. Dabei fanden sich keine neueren Forschungsergebnisse, die Anlass zu einer Änderung der Aussagen zum Nutzen der Balneophototherapie ergeben (19).</p> <p>Fazit:</p> <p>Da die Wahl der zVT zur Nutzenbewertung von Secukinumab wie vorhergehend erläutert auf Evidenz zur Balneophototherapie beruht, im Rahmen derer die PASI 75- und PASI 90-Response als patientenrelevant angesehen wurden, ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass auch im Rahmen der Nutzenbewertung von Secukinumab die PASI 75- und PASI 90-Response weiterhin als patientenrelevant einzustufen sind und bei der Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.</p> <p>b) Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response in der Dimension Morbidität</p> <p>Als Grund für die Nichtberücksichtigung der Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response zur Bewertung des Zusatznutzens führt das IQWiG in der Nutzenbewertung an, dass die im Dossier zitierten Quellen nicht geeignet seien, die Patientenrelevanz dieser Endpunkte zu belegen. Als Rationale nennt das IQWiG zum einen den fehlenden Nachweis einer Korrelation zwischen PASI und der dermatologischen Lebensqualität aufgrund der heterogenen Datenlage sowie zum anderen, dass nicht ausgeschlossen werden könne, dass die Erkrankung bei einem PASI < 100 weiterhin symptomatisch ist und den Patienten beeinträchtigen würde (IQWiG-Bericht S. 39/40).</p> <p><i>„Hinsichtlich der Patientenrelevanz wurde dem pU nur teilweise gefolgt. Abweichend vom pU wurden die Operationalisierungen des PASI auf der Grundlage von PASI 75 bzw. PASI</i></p>	<p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Plaque-Psoriasis Symptomen (Schmerz, Juckreiz, Schuppung und Gesundheitszustand), Remission (PASI 100) sowie Response (PASI 75 bzw. PASI 90) dargestellt.</p> <p>Der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis Anzeichen) und 72 liegen.</p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Remission (PASI 100)</i></p> <p>Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>90, die mittlere Änderung des PASI-Scores zu Woche 24 sowie die Anzahl der Patienten mit Krankheitsschub nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die vom pU zitierten Quellen sind nicht geeignet die vom pU reklamierte Patientenrelevanz dieser Endpunkte zu belegen. In den angegebenen Quellen wurde entweder keine Korrelation zwischen PASI und der dermatologischen Lebensqualität untersucht oder es wurde maximal eine schwache Korrelation gezeigt. In Zusammenschau mit weiteren Quellen wurde deutlich, dass die Datenlage zur Korrelation zwischen PASI und Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heterogen ist und keine eindeutigen Aussagen erlaubt [22,23].</i></p> <p><i>Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verbesserungen des PASI um weniger als 100 %, also auch bei PASI 75 und PASI 90, Psoriasis-Symptome weiterhin vorhanden sind und den Patienten beeinträchtigen. Demgegenüber kann nur eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100), also eine vollständige symptomatische Remission, auch ohne die Verknüpfung mit der Lebensqualität des Patienten, eindeutig als eine patienten-relevante Verbesserung angesehen werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher ausschließlich Auswertungen auf Grundlage des PASI 100 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen wird. Dies bestätigt auch die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [13,17].“ (20)</i></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH kann die Sichtweise des IQWiG zur Interpretation der alleinigen Patientenrelevanz des PASI 100 nicht nachvollziehen. Die Novartis Pharma GmbH sieht neben der PASI 100-Response die Patientenrelevanz auch für die PASI 75- und PASI 90-Response als gegeben an. Dies stimmt mit der deutschen Leitlinie sowie mit englischsprachigen Leitlinien überein, in denen ins-</p>	<p>hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.</p> <p><i>Response (PASI 75 bzw. PASI 90)</i></p> <p>Für beide Response Schwellenwerte, PASI 75 bzw. PASI 90, zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response (PASI 75: RR 1,23 [95%-KI 1,08;1,41]; p-Wert 0,001; PASI 90: RR 1,28 [95%-KI 1,06;1,54]; p-Wert 0,008) als auch hinsichtlich des kumulativen Anteils der Patienten, die den PASI 75 bzw. PASI 90 während des Studienverlaufes erreicht haben (PASI 75: HR 1,39 [95%-KI 1,11;1,76]; p-Wert 0,005; PASI 90: HR 1,46 [95%-KI 1,14;1,86]; p-Wert 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besondere die PASI 75-Response als aktuelles Therapieziel definiert ist. Dies spiegelt sich auch in internationalen HTA-Bewertungen wider, in welchen die PASI 75-Response als klinisch relevantes Outcome berücksichtigt wird (21-24).</p> <p>Eine PASI 90-Response wird als mögliches Therapieziel der Zukunft für neuere innovative Biologika diskutiert (25) und entspricht einer weitestgehend symptomfreien Haut (26, 27). Bei der PASI 100-Response werden keine Patienten berücksichtigt, die eine PASI-Verbesserung von 99 oder 98 % erfahren. Diese Patienten werden jedoch von der PASI 90-Response miterfasst, da diese eine Verbesserung von 90 bis 100 % abbildet.</p> <p>Was eine 75 bzw. 90 %-ige Reduktion des PASI und weitestgehende Symptombefreiheit für das Hautbild des Patienten bedeutet, zeigen Fotografien von Patienten über den Behandlungsverlauf wie beispielsweise in der Publikation von Menter et al., 2008 (28). Der dort abgebildete Patient wies zu Beginn der Therapie einen PASI von 25,2 (A) auf. Nach 4 Wochen erreichte er unter Therapie einen PASI von 5,9 (B). Dies entspricht einer Verbesserung um ca. 77 %, also einer PASI 75-Response. Im weiteren Verlauf erreicht der Patient zu Woche 16 einen PASI von 1,2; dies entspricht einer Verbesserung um ca. 95 %, also einer PASI 90-Response (C) (28).</p>	<p>In der Gesamtschau liegt ein positiver Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor. Die Ergebnisse zeigen ferner die gleiche Effektrichtung, so dass sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab ableiten lässt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 1: Fotodokumentation eines Psoriasis-Patienten über den Behandlungsverlauf in einer Adalimumab-Studie: (A) PASI-Score 25,2 zu Behandlungsbeginn; (B) PASI-Score 5,9 nach 4 Wochen, entspricht PASI 75-Response; (C) PASI-Score 1,2 nach 16 Wochen, entspricht PASI 90-Response (28)</p> <p>Die Abbildung veranschaulicht, dass die gemessene PASI-Verbesserung um mindestens 75 % und 90 %, d.h. eine PASI 75- und PASI 90-Response, einer für den Patienten sichtbaren und sehr ausgeprägten Besserung seiner Hautsymptome und daher seiner Morbidität entspricht. Es wird deutlich, dass eine PASI 90-Response eine nahezu symptom-freie Haut des Patienten bedeutet. Damit verbunden ist eine deutliche Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität des Patienten. Dies bestätigt auch eine aktuelle Meta-Analyse von Mattei et al., 2014, die einen Korrelationskoeffizienten von 0,898 ($p < 0,01$) für die Korrelation der durchschnittlichen prozentualen Reduktion des PASI mit der durchschnittlichen Reduktion des DLQI berichtet (2).</p> <p>Das Erreichen der PASI 75- und PASI 90-Response ist aus Sicht der Novartis Pharma GmbH aufgrund der damit verbundenen Reduktion der Symptome als patientenrelevant anzusehen. Anhand der Reduktion der Symptome wird eine „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ erreicht, die gemäß § 5 AM-NutzenV zur Bestimmung des pati-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entenrelevanten therapeutischen Effekts und damit zur Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels herangezogen werden kann (29).</p> <p>Zur Argumentation des IQWiG hinsichtlich des fehlenden Nachweises der Korrelation zwischen PASI und der dermatologischen Lebensqualität bedarf es aus Sicht der Novartis Pharma GmbH einer Klarstellung: Die Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response wird im Dossier nicht anhand der Korrelation mit der dermatologischen Lebensqualität abgeleitet. Wie im Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers erläutert, sind die mittels des PASI erhobenen Ergebnisse patientenrelevant, da diese eine objektive Zusammenführung und Bewertung der Symptome der Psoriasis erlauben (30). Anhand des PASI werden Ausmaß und Ausbreitung der wichtigsten objektivierbaren Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques getrennt voneinander bewertet. Die Novartis Pharma GmbH sieht die Patientenrelevanz des PASI folglich in der objektiven Zusammenführung der patientenrelevanten Symptome. Ebenso wird eine PASI 90-Response als patientenrelevant gesehen, da hier das Ausmaß und die Ausprägung der objektivierbaren Symptome weitestgehend zurückgegangen sind.</p> <p>Im Dossier wird ergänzend zur Begründung der Patientenrelevanz angeführt, dass eine Verbesserung des PASI darüber hinaus mit einer Verbesserung der dermatologischen Lebensqualität einhergeht (3, 4). Dies bestätigt außerdem die bereits beschriebene Meta-Analyse von Mattei et al., 2014 (2).</p> <p>Dabei ist jedoch zu betonen, dass die PASI-Response und der DLQI in unterschiedlichen Dimensionen liegen, da es sich bei der PASI-Response um einen Morbiditätsparameter handelt und der DLQI dagegen einen Lebensqualitätsparameter darstellt. Eine Korrelation von Morbiditäts- und Lebensqualitätsparametern ist für die Bestimmung der Patientenrelevanz nicht erforderlich.</p> <p>Fazit:</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da eine PASI 75- und PASI 90-Response zu einer deutlich sichtbaren Verbesserung des Gesundheitszustandes durch Reduktion der patientenrelevanten Symptome führt und für die Beurteilung der Patientenrelevanz eine direkte Korrelation zur Lebensqualität nicht zwingend Voraussetzung ist, ist aus Sicht der Novartis Pharma GmbH die Patientenrelevanz ebenfalls für die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response gegeben. Daher sollten nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH der G-BA Beratung folgend neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response zu Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen werden.</p> <p>c)Evidenz zu PASI 75-Response und PASI 90-Response aus Leitlinien, Konsensus-Publikationen und Cochrane Reviews</p> <p>Ergänzend zu den zuvor genannten Argumenten für die Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response wurde der aktuelle Stand der Evidenz zur PASI 75- und PASI 90-Response aus Leitlinien, Konsensus-Publikationen und Cochrane Reviews anhand einer systematischen Leitlinienrecherche abgebildet. Diese wurde am 15.09.2015 in den gängigen Leitliniendatenbanken, Pubmed sowie auf fachspezifischen Internetseiten mit den englischen Suchbegriffen Psoriasis, Guideline, Consensus, Treatment Goal bzw. den deutschen Suchbegriffen Psoriasis, Leitlinie, Konsensus, Therapieziel ausgeführt. Weitere Details finden sich in der Anlage 1: Dokumentation der systematischen Leitlinienrecherche.</p> <p>Insgesamt wurden 18 relevante Leitlinien und Konsensus-Publikationen identifiziert (siehe Anhang 1). Diese wurden nach den Zielparametern PASI 75-, PASI 90-, PASI 100-Response und „Erscheinungsfreiheit“ durchsucht. Eine PASI 75-Response wird in 15 von 18 Publikationen als Zielkriterium für die Psoriasis-Therapie genannt. Eine PASI 90-Response wird in drei von 18 Publikationen in Zusammenhang mit Therapiezielen erwähnt. In diesen Fällen wird die</p>	<p>zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PASI 90-Response als optimale bzw. maximale Therapieantwort herausgestellt sowie die PASI 75-Response als Therapieziel benannt. In zwei der drei gefundenen Publikationen wird eine PASI 90-Response als diskussionswürdiges zukünftiges Therapieziel für Biologika dargestellt. Eine PASI 100-Response wird von keinem der 18 Artikel als Therapieziel genannt. 5 von 18 Publikationen nennen als ultimatives Ziel einer Psoriasis-therapie die erscheinungsfreie Haut ohne Läsion, was jedoch nicht für alle Patienten als realistisch erreichbar gilt (3 von 5 Publikationen). Die Patientenleitlinie des Deutschen Psoriasis Bundes zieht des Weiteren eine „weitgehende Erscheinungsfreiheit“ als Kriterium für die Beschreibung von verschiedenen Wirkstoffen zur Behandlung der Plaque Psoriasis heran (31). Auch in einer Information der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Kooperation mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist das Therapieziel als die „bestmögliche Reduktion der Symptomatik und Steigerung der Lebensqualität (DLQI)“ definiert (32). Die Studien in der Auswertung der KBV untersuchten überwiegend den Wirksamkeits-Endpunkt PASI 75-Response. Eine PASI 100-Response wird dagegen nicht erwähnt (32).</p> <p>Der DLQI wird in 14 von 18 Publikationen erwähnt und hier bis auf eine Ausnahme auch zur Bewertung der Therapieziele herangezogen.</p> <p>Ergebnis dieser systematischen Recherche ist folglich, dass in der Mehrheit der Leitlinien und Konsensus-Publikationen die PASI 75-Response als Therapieziel genannt wird und auch eine Therapieumstellung nur dann erfolgen sollte, wenn dieses Ziel nicht erreicht wird. Ein PASI 90-Ansprechen wird teilweise erwähnt, jedoch nur als mögliches zukünftiges Therapieziel für neue Biologika beschrieben. Die PASI 100-Response wird in keiner der Leitlinien als Ziel benannt.</p> <p>Ergänzend zur systematischen Leitlinienrecherche erfolgte am 12.09.2015 eine Recherche in der Cochrane Database of Systematic Reviews (siehe Anlage 3). Anhand dieser wurden 20 Treffer identifiziert.</p>	<p>Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen.</p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Ver-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ziert, von denen sechs gemäß der vorab definierten Einschlusskriterien als relevant einzustufen sind (33-38). In keinem der Reviews wurde ausschließlich die PASI 100-Response bzw. die Remission für die Bewertung als relevanter Endpunkt benannt (siehe Anhang 1).</p> <p>Fazit:</p> <p>Zusammenfassend spricht sowohl die Evidenz der systematischen Leitlinienrecherche als auch der Recherche nach systematischen Reviews für die Anerkennung der PASI 75- und PASI 90-Response als patientenrelevante Endpunkte. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response deshalb, neben der PASI 100-Response, in der Nutzenbewertung von Secukinumab berücksichtigt und bewertet werden.</p> <p>d) Interpretation der S3-Leitlinie</p> <p>Das IQWiG äußert sich hinsichtlich der deutschen S3-Leitlinie und deren Aussage zur PASI 100-Response als Therapieziel bei der Behandlung von Psoriasis-Patienten in der Nutzenbewertung wie folgt (IQWiG-Bericht S. 39/40):</p> <p><i>„Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verbesserungen des PASI um weniger als 100 %, also auch bei PASI 75 und PASI 90, Psoriasis-Symptome weiterhin vorhanden sind und den Patienten beeinträchtigen. Demgegenüber kann nur eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100), also eine vollständige symptomatische Remission, auch ohne die Verknüpfung mit der Lebensqualität des Patienten, eindeutig als eine patienten-relevante Verbesserung angesehen werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher ausschließlich Auswertungen auf Grundlage des PASI 100 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen wird. Dies bestätigt auch die</i></p>	<p>sorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [13,17].“ (20)</i></p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH beschreibt die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, auf die das IQWiG in seiner Nutzenbewertung verweist, nur eine PASI 75-Response als „sinnvolles Therapieziel“. Die PASI 90- und PASI 100-Response finden in dieser Leitlinie keinerlei Erwähnung. Die Erscheinungsfreiheit, d.h. die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis wird zwar als „grundsätzliches Ziel jeder Therapie“ bezeichnet, kann „realistisch betrachtet jedoch nicht bei allen Patienten erreicht werden“ (27). Für Patienten, die eine PASI-Response von 75 erreichen, ist eine Therapieumstellung mit dem Ziel einer noch höheren Response nicht vorgesehen, auch wenn die Haut nicht vollkommen symptomfrei ist.</p> <p>Die aktuelle europäische S3-Leitlinie aus dem Jahr 2015 (25) spricht ebenfalls von einem Behandlungserfolg bei Erreichen einer PASI 75-Response und Therapieversagen bei Nichterreichen einer PASI 50-Response. In dieser Leitlinie wird zusätzlich die PASI 90-Response im Hinblick auf neue Biologika (Anti-IL-17A, Anti-IL-17RA und Anti-IL-23p19) erwähnt, die zukünftig als neues Therapieziel diskutiert werden könnten. Die vollständige Symptomfreiheit wird auch hier als ultimatives Behandlungsziel genannt, jedoch nicht explizit gefordert (25).</p> <p>Folglich bestätigt auch die deutsche und die europäische S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris die Patientenrelevanz der beiden Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Erläuterungen dieses Abschnitts zur Interpretation der S3-Leitlinie stehen im Einklang mit der zuvor erläuterten Evidenz zur Patientenrelevanz der beiden Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response. Daher plädiert die Novartis Pharma GmbH dafür, dass die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response, neben der PASI 100-Response, in der Nutzenbewertung von Secukinumab ebenfalls bewertet werden.</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Divergierende Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response im IQWiG-Bericht und in der G-BA Beratung</p> <p>Wie bereits zuvor ausgeführt, erkannte der G-BA in einem Beratungsgespräch (2014-B-127) einen PASI von mindestens 50 explizit als patientenrelevanten Endpunkt an (1):</p> <p><i>„Das grundlegende Therapieziel der Plaque Psoriasis wird definiert als Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und spiegelt sich in folgenden patientenrelevanten Endpunkten wider:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Morbidität, bei der vorliegenden Indikation insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> - Dermale Symptomatik gewichtet nach Charakteristika der psoriatischen Plaques - Körperregion - Anteil der betroffenen Körperoberfläche - Remission oder Response (mindestens PASI 50) - Änderung von Einzel- und/oder Begleitsymptomen...“(1) <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH wurde damit vom G-BA der für die Nutzenbewertung maßgebliche, allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse dahingehend konkretisiert, dass ein PASI von mindestens 50 ein patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität ist, der im Rahmen der Nutzenbewertung Anerkennung findet. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung der Plaque Psoriasis hat sich seit dem Beratungsgespräch am 29.01.2015 nicht verändert. Daher ist die Anforderung des G-BA gemäß Beratung gültig und anzuwenden. Auch das IQWiG benennt in seiner Nutzenbewertung kein Argument, das eine Änderung des medizinischen Standards nahe legt, sodass die alleinige Fokussierung des IQWiG auf die PASI 100-Response nicht nachvollziehbar ist (20).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass der G-BA in der Beratung eine klare Unterscheidung zwischen Morbiditätsendpunkten (wie z.B. dem PASI mind. 50) sowie der Lebensqualität (wie z.B. dem DLQI) vorgenommen hat und keine Korrelation zwischen Morbidität und Lebensqualität gefordert hat.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Anerkennung der „Response (mindestens PASI 50)“ (1) als patientenrelevanten Endpunkt durch den G-BA steht im Einklang mit der Sichtweise der Novartis Pharma GmbH, dass insbesondere die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response in der Nutzenbewertung von Secukinumab bewertet werden sollten.</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>
<p>4. Zusätzliche Analysen zur PASI 100-Response (Subpopulation B)</p> <p>a) Statistische Signifikanz der PASI 100-Response</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen von Secukinumab für den Endpunkt PASI 100-Response als nicht belegt an, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab ergäbe (IQWiG-Bericht S. 5, 19):</p> <p><i>„Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ (20)</i></p> <p>Hierzu sind aus Sicht der Novartis Pharma GmbH weitere Aspekte zu berücksichtigen:</p> <p>Zunächst ist zu beachten, dass sich eine signifikante Überlegenheit</p>	<p>Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Secukinumab gegenüber Ustekinumab in sämtlichen weiteren Responderanalysen des PASI-Scores (PASI 75- und PASI 90-Response) für alle Effektschätzer zeigt. Auch im Hinblick auf die Auswertung der PASI 100-Response wird die Überlegenheit von Secukinumab belegt, wobei diese gemäß der Auswertung mittels OR und der RD ein signifikantes Ausmaß annimmt (OR: $p=0,034$; RD: $p=0,046$). Einzig die Verwendung des RR ergibt kein signifikantes Ergebnis, da das 5 %-ige Signifikanzniveau geringfügig überschritten wird ($p=0,051$). Die Bewertung des IQWiG basiert ausschließlich auf dem Ergebnis des RR. Die Resultate der übrigen Effektschätzer und Responderanalysen bleiben für die Beurteilung gänzlich unbeachtet. Im Gegensatz zu Analysen, für die die gesamte Studienpopulation betrachtet werden kann, bietet die Einschränkung auf die Population der Hauptanalyse³² lediglich eine reduzierte Möglichkeit, die Therapieeffekte statistisch nachzuweisen. Das Resultat des RR hinsichtlich des Endpunkts PASI 100-Response muss folglich im Gesamtkontext mit den anderen Effektmaßen beurteilt werden.</p> <p>Zudem wird der statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des OR und der RD der PASI 100-Response durch die Ergebnisse der vom G-BA im Beratungsgespräch angeregten Sensitivitätsanalyse 2³³ gestützt, in welchen sich zusätzlich ein signifikanter Effekt für das RR</p>	<p>mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.</p>

³² (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens eine andere konventionelle systemische Psoriasis-therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist)

³³ (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens eine andere konventionelle systemische Psoriasis-therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde [Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen])

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
<p>zeigt (OR: p=0,020; RR: p=0,029; RD: p=0,025).</p> <p>In der Sensitivitätsanalyse 1³⁴ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Ustekinumab, wenngleich der Effektschätzer in einer ähnlichen Größenordnung liegt, wobei hier die Populationsgröße (N=166) im Vergleich zu den Populationsgrößen der Hauptanalyse (N=313) und der Sensitivitätsanalyse 2 (N=297) wesentlich kleiner ist und infolgedessen die Power für einen statistischen Nachweis von Therapieeffekten zusätzlich zur Einschränkung auf die Subpopulation B reduziert ist.</p> <p>Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der beiden Sensitivitätsanalysen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für PASI 100-Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="152 770 1055 1214"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="152 770 672 839">Behandlungsgruppen</th> <th colspan="3" data-bbox="678 770 1055 839">Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab</th> </tr> <tr> <th data-bbox="152 844 374 927">CAIN457A2317</th> <th data-bbox="380 844 539 927">Secukinumab 300 mg</th> <th data-bbox="546 844 672 927">Ustekinumab 45/90 mg</th> <th data-bbox="678 844 804 927">OR [95 %-KI] p-Wert^a</th> <th data-bbox="810 844 936 927">RR [95 %-KI] p-Wert^a</th> <th data-bbox="943 844 1055 927">RD [95 %-KI] p-Wert^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 932 374 970">Hauptanalyse^a</td> <td data-bbox="380 932 539 970">(N = 164)</td> <td data-bbox="546 932 672 970">(N = 149)</td> <td colspan="3" data-bbox="678 932 1055 970"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 975 374 1013">N</td> <td data-bbox="380 975 539 1013">163</td> <td data-bbox="546 975 672 1013">148</td> <td colspan="3" data-bbox="678 975 1055 1013"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1018 374 1101">Anzahl PASI 100 Responder (n(%))</td> <td data-bbox="380 1018 539 1101">73 (44,79)</td> <td data-bbox="546 1018 672 1101">50 (33,78)</td> <td data-bbox="678 1018 804 1101">1,66 [1,04; 2,66] 0,034 **</td> <td data-bbox="810 1018 936 1101">1,33 [1,00; 1,76] 0,051 *</td> <td data-bbox="943 1018 1055 1101">0,11 [0,00; 0,22] 0,046 **</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1106 374 1174">Sensitivitätsanalyse 1^b</td> <td data-bbox="380 1106 539 1174">(N = 86)</td> <td data-bbox="546 1106 672 1174">(N = 80)</td> <td colspan="3" data-bbox="678 1106 1055 1174"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1179 374 1217">N</td> <td data-bbox="380 1179 539 1217">86</td> <td data-bbox="546 1179 672 1217">79</td> <td colspan="3" data-bbox="678 1179 1055 1217"></td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab			CAIN457A2317	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab 45/90 mg	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a	Hauptanalyse^a	(N = 164)	(N = 149)				N	163	148				Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	73 (44,79)	50 (33,78)	1,66 [1,04; 2,66] 0,034 **	1,33 [1,00; 1,76] 0,051 *	0,11 [0,00; 0,22] 0,046 **	Sensitivitätsanalyse 1^b	(N = 86)	(N = 80)				N	86	79				
Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab																																								
CAIN457A2317	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab 45/90 mg	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a																																					
Hauptanalyse^a	(N = 164)	(N = 149)																																								
N	163	148																																								
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	73 (44,79)	50 (33,78)	1,66 [1,04; 2,66] 0,034 **	1,33 [1,00; 1,76] 0,051 *	0,11 [0,00; 0,22] 0,046 **																																					
Sensitivitätsanalyse 1^b	(N = 86)	(N = 80)																																								
N	86	79																																								

³⁴ (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens zwei andere konventionelle systemische Psoriasis-Therapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))		37 (43,02)	24 (30,38)	1,86 [0,96; 3,62] 0,067 *	1,42 [0,94; 2,14] 0,099 *	0,13 [-0,02; 0,27] 0,089 *
Sensitivitätsanalyse 2^c	(N = 154)	(N = 143)				
N	153	142				
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))		70 (45,75)	47 (33,10)	1,77 [1,09; 2,86] 0,020 **	1,38 [1,03; 1,85] 0,029 **	0,13 [0,02; 0,24] 0,025 **
<p>N... Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Werte können im Modell nicht berücksichtigt werden)</p> <p>** : p < 0,05; * : p < 0,1 OR... Odds Ratio (basierend auf einem logistischen Regressionsmodell) RR... Relatives Risiko RD... Risikodifferenz a: Statistisch signifikant ab <0,05</p> <p>^a Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasis-Therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.</p> <p>^b Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasis-Therapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.</p> <p>^c Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasis-Therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).</p> <p>Quelle: (30)</p>						
Fazit:						
In der Gesamtschau zeigen sowohl die Ergebnisse verschiedener Operationalisierungen der Hauptanalyse als auch der Sensitivitäts-				Für den patientenrelevanten Endpunkt Remission, gemessen anhand des PASI 100, wurden zwei Operationalisierungen vorgelegt. Zum einen der Anteil der Patienten die zum Zeitpunkt Woche 52 eine Remission (gemessen anhand des PASI 100) zeigten zum anderen für den kumulativen An-		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>analyse 2 für den Endpunkt PASI 100-Response eine – allein abgesehen vom RR in der Hauptanalyse - durchweg statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Die Effektschätzer in der Sensitivitätsanalyse 1 erreichen zwar keine statistische Signifikanz, zeigen jedoch in die gleiche Effektrichtung zugunsten von Secukinumab. Damit besteht aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab für den Endpunkt PASI 100-Response.</p> <p>b)Ereigniszeitanalyse PASI 100-Response</p> <p>Im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab lag der Fokus der Novartis Pharma GmbH bei Betrachtung der PASI-Response insbesondere auf den Endpunkten PASI 75- und PASI 90-Response, da im Beratungsgespräch eine PASI-Response von mindestens 50 als patientenrelevanter Morbiditätsparameter definiert wurde. Daher wurden für den Endpunkt PASI 100-Response keine Ereigniszeitanalysen dargestellt. Nachdem sich die Nutzenbewertung durch das IQWiG allerdings auf die PASI 100-Response fokussiert, werden im Rahmen der Stellungnahme ergänzende Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt PASI 100-Response dargestellt (Anlage 2: Ereigniszeitanalyse PASI 100-Response).</p> <p>Die Ereigniszeitanalyse der PASI 100-Response stellt ein Maß für die Geschwindigkeit dar, mit der Patienten eine PASI 100-Response erreichen. In der Vergangenheit wurden Ereigniszeitanalysen als Responderanalysen unter methodischer Berücksichtigung der Beobachtungsdauern vom G-BA bewertet und anerkannt (39). Bei Psoriasis-Patienten zählt das rasche Erreichen der Symptomreduktion zu den am häufigsten genannten Zielen (40). Deshalb wird die Ereigniszeitanalyse hinsichtlich der PASI 100-Response als patientenrelevant angesehen.</p>	<p>teil der Patienten die im Studienverlauf den PASI 100 erreicht haben.</p> <p>Der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis Anzeichen) und 72 liegen.</p>

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 2: Ergebnisse für PASI 100-Responder zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
	Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab 45/90 mg	HR [95 %-KI]	p-Wert
CAIN457A2317				
Hauptanalyse^a	(N = 164)	(N = 149)		
N	164	149		
K-M Schätzer (%) der PASI 100 Responder zu Woche 24 (SE)	52,86 (3,95)	40,10 (4,08)	1,49 [1,08; 2,05]	0,015 **
Sensitivitätsanalyse 1^b	(N = 86)	(N = 80)		
N	86	80		
K-M Schätzer (%) der PASI 100 Responder zu Woche 24 (SE)	52,42 (5,48)	35,87 (5,44)	1,73 [1,09; 2,73]	0,020 **
Sensitivitätsanalyse 2^c	(N = 154)	(N = 143)		
N	154	143		
K-M Schätzer (%) der PASI 100 Responder zu Woche 24 (SE)	51,64 (4,08)	40,36 (4,17)	1,45 [1,04; 2,02]	0,027 **

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>N ... Anzahl der Patienten im Modell **: p < 0,05; *: p < 0,1</p> <p>Abkürzungen: HR = Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell); K-M= Kaplan-Meier; SE = Standardfehler</p> <p>^a Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasis-therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.</p> <p>^b Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasis-therapien nicht angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.</p> <p>^c Die Analysepopulation (FAS) schließt folgende Patienten ein: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasis-therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, werden ausgeschlossen).</p> <p>Quelle: Eigene Berechnung (siehe Anlage 2)</p> <p>Für die Ereigniszeitanalyse der PASI 100-Response zeigt sich eine signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Dieses Ergebnis wird sowohl anhand der Sensitivitätsanalyse 1 (trotz umfangreich eingeschränkter Fallzahl) als auch anhand der Sensitivitätsanalyse 2 bestätigt.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse liegt nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab in Bezug auf die PASI 100-Response an Woche 24 vor. Entsprechend lässt sich ein Zusatznutzen für den Endpunkt PASI 100-Response für die Subpopulation B ableiten.</p>	<p>Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft an-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p style="text-align: center;">c) Interaktionstest Subpopulation B vs. restliche Studienpopulation</p> <p>Die Fallzahl der Hauptanalyse in der Subpopulation B für die Analyse der CLEAR Studie ist etwa halb so groß wie die eigentliche Gesamtpopulation der Studie, da für die Hauptanalyse die Patienten mit einem DLQI von bis zu 10 und Patienten, bei denen keine andere konventionelle systemische Psoriasisbehandlung angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist, ausgeschlossen wurden. Um zu überprüfen, ob das RR lediglich mangels ausreichender Fallzahl in der Hauptanalyse die statistische Signifikanz knapp verfehlt, wurde eine Analyse der Gesamtpopulation der CLEAR Studie durchgeführt. Zuvor wurde mittels eines Interaktionstests untersucht, ob bezüglich des Endpunkts PASI 100-Response zwischen der Population der Hauptanalyse und allen anderen Studienpatienten der CLEAR ein systematischer Unterschied besteht (Anlage 3: Interaktionstest Subpopulation B vs. restliche Studienpopulation in Bezug auf die PASI 100 Response).</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse unter Betrachtung der Subgruppen Subpopulation B vs. restliche Studienpopulation der CLEAR-Studie für PASI 100-Responder zu Woche 24</p> <table border="1" data-bbox="152 1257 1057 1326" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Behandlungsgruppen</th> <th>Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsgruppen	Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab			<p>haltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.</p> <p>Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.</p>
Behandlungsgruppen	Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab				

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
A2317 FAS (Woche 24)	Secukinumab 300 mg (N=336)	Ustekinumab 45/90 mg (N=339)	OR [95% CI] p-Wert	RR [95% CI] p-Wert	RD [95% CI] p-Wert
N	334	335			
Patient der Subpopulation B: Ja					
N	163	148			
Anzahl der Patienten mit PASI 100 Response (n(%))	73 (44,79)	50 (33,78)	1,66 [1,04; 2,66] 0,033 **	1,33 [1,00; 1,76] 0,051 *	0,11 [0,00; 0,22] 0,046 **
Patient der Subpopulation B: Nein					
N	171	187			
Anzahl der Patienten mit PASI 100 Response (n(%))	83 (48,54)	67 (35,83)	1,64 [1,07; 2,52] 0,025 **	1,35 [1,06; 1,73] 0,016 **	0,13 [0,03; 0,23] 0,014 **
p-Wert Interaktionstest			0,961		
<p>N ... Anzahl der Patienten im Modell **: p < 0,05; *: p < 0,1</p> <p>Abkürzungen: OR = Odds Ratio (basierend auf logistischem Regressionsmodell); RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> <p>Definition der Subpopulation B: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasisstherapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnung (siehe Anlage 3)</p>					
<p>Tabelle 4: Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse des Endpunkts Zeit bis zum Erreichen von PASI 100-Response unter Betrachtung der Subgruppen Subpopulation B vs. restliche Studienpopulation der CLEAR-Studie für PASI 100-Responder zu Woche 24</p>					

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		
A2317 FAS (Woche 24)	Behandlungsgruppen	Secukinumab 300 mg (N=336)	Ustekinumab 45/90 mg (N=339)	HR [95% CI]
				p-Wert
N		336	339	
Patient der Subpopulation B: Ja				
N		164	149	
K-M-Schätzer (%) für PASI 100 Responder (SE)		52,86 (3,95)	40,10 (4,08)	1,50 [1,09; 2,06]
				0,013 **
Patient der Subpopulation B: Nein				
N		172	190	
K-M-Schätzer (%) für PASI 100 Responder (SE)		62,77 (3,73)	45,31 (3,74)	1,62 [1,22; 2,14]
				0,001 **
p-Wert Interaktionstest				0,727
<p>N ... Anzahl der Patienten im Modell **: p < 0,05; *: p < 0,1</p> <p>Abkürzungen: HR = Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell); K-M= Kaplan-Meier; SE = Standardfehler</p> <p>Definition der Subpopulation B: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasis-therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnung (siehe Anlage 3)</p>				
<p>Sowohl im Hinblick auf die Häufigkeits- als auch auf die Ereigniszeitanalysen konnten keine systematischen Unterschiede festgestellt werden (Häufigkeitsanalyse: p=0,961, Ereigniszeitanalyse: p=0,727). Zudem waren die Richtung und das Ausmaß des Unterschieds zwischen Secukinumab und Ustekinumab in beiden Subgruppen gleich. Infolgedessen stellen die Ergebnisse nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH eine ausreichende Grundlage für die Annahme dar,</p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Subpopulation B jenen der Gesamtpopulation der CLEAR entspricht. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Hauptanalyse kann dieser jedoch unter Verwendung des RR nicht statistisch nachgewiesen werden. In den nachfolgenden beiden Tabellen sind die Ergebnisse der Häufigkeits- sowie der Ereigniszeitanalyse der PASI 100-Response für die Gesamtpopulation aufgezeigt.</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse für PASI 100-Responder zu Woche 24 – Gesamtpopulation der CLEAR-Studie</p> <table border="1" data-bbox="159 651 1059 1241"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Behandlungsgruppen</th> <th colspan="3">Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab</th> </tr> <tr> <th>Secukinumab 300 mg (N=336)</th> <th>Ustekinumab 45/90 mg (N=339)</th> <th>OR [95% CI] p-Wert</th> <th>RR [95% CI] p-Wert</th> <th>RD [95% CI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>334</td> <td>335</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten mit PASI 100 Response (n(%))</td> <td>156 (46,71)</td> <td>117 (34,93)</td> <td>1,64 [1,20; 2,25] 0,002 **</td> <td>1,34 [1,11; 1,61] 0,002 **</td> <td>0,12 [0,04; 0,19] 0,002 **</td> </tr> </tbody> </table> <p>N ... Anzahl der Patienten im Modell **: p < 0,05; *: p < 0,1</p> <p>Abkürzungen: OR = Odds Ratio (basierend auf logistischem Regressionsmodell); RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> <p>Analysepopulation: Gesamtpopulation der CLEAR-Studie Quelle: Eigene Berechnung (siehe Anlage 3)</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse des Endpunkts Zeit bis zum Erreichen von PASI 100 Response zu Woche 24 – Gesamtpopulation der CLEAR-Studie</p>		Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab			Secukinumab 300 mg (N=336)	Ustekinumab 45/90 mg (N=339)	OR [95% CI] p-Wert	RR [95% CI] p-Wert	RD [95% CI] p-Wert	N	334	335				Anzahl der Patienten mit PASI 100 Response (n(%))	156 (46,71)	117 (34,93)	1,64 [1,20; 2,25] 0,002 **	1,34 [1,11; 1,61] 0,002 **	0,12 [0,04; 0,19] 0,002 **	
		Behandlungsgruppen		Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab																				
	Secukinumab 300 mg (N=336)	Ustekinumab 45/90 mg (N=339)	OR [95% CI] p-Wert	RR [95% CI] p-Wert	RD [95% CI] p-Wert																			
N	334	335																						
Anzahl der Patienten mit PASI 100 Response (n(%))	156 (46,71)	117 (34,93)	1,64 [1,20; 2,25] 0,002 **	1,34 [1,11; 1,61] 0,002 **	0,12 [0,04; 0,19] 0,002 **																			

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Behandlungsgruppen</th> <th colspan="2">Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab</th> <th rowspan="2">HR [95% CI]</th> <th rowspan="2">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>Secukinumab 300 mg (N=336)</th> <th>Ustekinumab 45/90 mg (N=339)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A2317 FAS (Woche 24)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>336</td> <td>339</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>K-M-Schätzer (%) für PASI 100 Responder (SE)</td> <td>57,92 (2,73)</td> <td>42,98 (2,76)</td> <td>1,54 [1,25; 1,91]</td> <td><0,001 **</td> </tr> </tbody> </table> <p>N ... Anzahl der Patienten im Modell **: p < 0,05; *: p < 0,1</p> <p>Abkürzungen: HR = Hazard Ratio (basierend auf Cox-Regressionsmodell); K-M= Kaplan-Meier; SE = Standardfehler</p> <p>Definition der Subpopulation B: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ((PASI > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10), bei denen mindestens 1 andere konventionelle systemische Psoriasis-therapie nicht angesprochen hat, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert ist.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnung (siehe Anlage 3)</p>		Behandlungsgruppen	Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		HR [95% CI]	p-Wert	Secukinumab 300 mg (N=336)	Ustekinumab 45/90 mg (N=339)	A2317 FAS (Woche 24)					N	336	339			K-M-Schätzer (%) für PASI 100 Responder (SE)	57,92 (2,73)	42,98 (2,76)	1,54 [1,25; 1,91]	<0,001 **	<p>Sowohl die Häufigkeits- als auch die Ereigniszeitanalyse des Endpunkts PASI 100-Response unter Verwendung der Gesamtpopulation der CLEAR-Studie zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab in Woche 24 (RR: 1,34, p=0,002; HR: 1,54, p<0,001).</p> <p>Fazit:</p> <p>Insgesamt belegen sowohl die Ergebnisse des OR, der RD als auch des Hazard Ratio (HR) der Ereigniszeitanalyse die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich des Endpunkts PASI 100-Response. In der Gesamtschau kommt die Novartis Pharma GmbH damit zu dem Schluss, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> die Häufigkeitsanalyse im Gesamtkontext aller Effektschätzer (OR, RR und RD) zu beurteilen ist, 		
Behandlungsgruppen	Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab		HR [95% CI]	p-Wert																						
	Secukinumab 300 mg (N=336)	Ustekinumab 45/90 mg (N=339)																								
A2317 FAS (Woche 24)																										
N	336	339																								
K-M-Schätzer (%) für PASI 100 Responder (SE)	57,92 (2,73)	42,98 (2,76)	1,54 [1,25; 1,91]	<0,001 **																						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • die Bewertung des G-BA unter der Berücksichtigung sämtlicher Resultate aus den Folgeanalysen der IQWiG-Bewertung in Form einer Ereigniszeitanalyse (HR) der PASI 100-Response erfolgen muss, • bei der Interpretation der Ergebnisse der Hauptanalyse zu berücksichtigen ist, dass die vorliegende geringe Fallzahl im Vergleich zur Gesamtstudie zu einer Einschränkung hinsichtlich der statistischen Nachweisbarkeit der Effekte der PASI 100-Response führt • und als Folge signifikanter Überlegenheit gegenüber Ustekinumab ein Zusatznutzen für Secukinumab in Bezug auf den Endpunkt PASI 100-Response abzuleiten ist. 	
<p>5. Kostenkalkulation zu Methotrexat, Infliximab und Biosimilars</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung der Kosten durch das IQWiG möchte die Novartis Pharma GmbH die Punkte Kalkulation der Jahrestherapiekosten von Methotrexat (MTX), die Verwendung des Körpergewichts eines durchschnittlichen Deutschen bei der Dosierung von Infliximab und die Meinung des IQWiG zur Austauschbarkeit von Biosimilars kommentieren.</p> <p>Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten bei MTX verwendet das IQWiG die maximale Spanne der möglichen Dosierung aus der Fachinformation (IQWiG-Bericht S. 52):</p> <p><i>„Den Verbrauch für Methotrexat Tabletten berechnet der pU mit einer Spanne von 5 mg bis 22,5 mg pro Woche. Dies entspricht nicht der Fachinformation. Auf Basis der Fachinformation wird für die Neuberechnung der Jahrestherapiekosten eine Spanne von 7,5 mg bis 30 mg pro Woche zugrunde gelegt.“</i> (20)</p>	<p>Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Span-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diesem Vorgehen folgt die Novartis Pharma GmbH. Es ergeben sich daher bei eigenen Berechnungen unter Einbeziehung aller in der Fachinformation aufgelisteten zusätzlichen Leistungen Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Höhe von 272,14 € bis 397,85 € (siehe Anhang 2).</p> <p>Ein weiterer Punkt bezüglich der Kostenkalkulation betrifft die Festlegung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Psoriasis Patienten als Grundlage für die Berechnung der Dosierung von Infliximab. Das IQWiG setzt für die Berechnung der Dosierung von Infliximab ein Gewicht von 76,3 kg an, was dem Körpergewicht eines durchschnittlichen Deutschen nach dem Mikrozensus 2013 entspricht (IQWiG-Bericht S. 52):</p> <p><i>„Infliximab wird ebenfalls in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, auch hier sollten zur Berechnung des Verbrauchs 76,3 kg Körpergewicht statt 85,5 kg zugrunde gelegt werden. Da die Erhaltungstherapie alle 8 Wochen verabreicht wird, ergeben sich für die Folgejahre abweichend von den Angaben des pU 6,5 Infusionen pro Jahr bei einer Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht.“</i></p> <p>Der angegebene Wert von 85,5 kg stellt den Mittelwert des Körpergewichts von Psoriasis-Patienten aus vier Studien dar (41, 42) und spiegelt damit den Versorgungsalltag für die Indikation am besten wider.</p> <p>Daher ist die Novartis Pharma GmbH der Ansicht, dass das durchschnittliche Körpergewicht eines Psoriasis Patienten von 85,5 kg anzusetzen ist, um damit die Kosten für Infliximab am realistischsten</p>	<p>ne angegeben. Methotrexat wird einmal wöchentlich verabreicht, je nach Therapieansprechen kann nach einer initialen Testdosis von 2,5-5 mg eine Dosis von 7,5- 30 mg pro Woche verabreicht werden. Diesem Aspekt ist Rechnung getragen in dem in Verbrauch und Jahrestherapiekosten eine Spanne angegeben wird.</p> <p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg³⁵, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

³⁵ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>darstellen zu können.</p> <p>Die ausführliche Herleitung des durchschnittlichen Körpergewichts von 85,5 kg und weitere Ausführungen zur Verwendung dieses Körpergewichts bei gewichtsbasierten Kostenkalkulationen finden sich in der schriftlichen Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zur Nutzenbewertung von Apremilast in Anhang 3.</p> <p>Zudem möchte die Novartis Pharma GmbH auf die Austauschbarkeit der beiden Biosimilars Remsima und Inflectra eingehen. Das IQWiG sieht die Austauschbarkeit für die beiden Biosimilars Remsima und Inflectra gegen das Originator-Produkt Remicade gegeben, da diese in der aktuellen Version des Rahmenvertrags aufgeführt sind (IQWiG-Bericht S. 53):</p> <p><i>„Seit dem Ablauf des Patentschutzes für Remicade am 15.02.2015 stehen für den Wirkstoff Infliximab 2 Biosimilars zur Verfügung. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr liegen für Remicade bei 22 660,04 € und für Inflectra, als wirtschaftlichstes Biosimilar, bei 17 198,74 €. Beide Biosimilars stehen in der aktuellen Version der Anlage 1 zu § 4 Absatz 1 Buchstabe a) des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V [57] und sind somit gegen das Referenzarzneimittel, das sogenannte Originatorprodukt, austauschbar. Da die aktualisierte Vereinbarung zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband zum 01.06.2015 in Kraft trat, das Dossier des pU jedoch bereits zum 29.05.2015 eingereicht wurde, wird dem Vorgehen des pU bei der Auswahl des Präparats für den Wirkstoff Infliximab gefolgt.“ (20)</i></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH hält die Auffassung des IQWiG zur Austauschbarkeit des Originator-Produkts Remicade durch die in Anlage</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1 zum Rahmenvertrag nach § 129 aufgeführten Biosimilars Inflectra und Remsima für unzutreffend. Nach § 4 Absatz 1 Buchstabe a) des Rahmenvertrags sind nur die in Anlage 1 aufgeführten Arzneimittel als wirkstoffgleich anzusehen und somit untereinander austauschbar (43). Da das Originator-Produkt Remicade in Anlage 1 des Rahmenvertrags nach § 129 SGB V nicht benannt wird (44), lässt sich die Austauschbarkeit nicht auf das Originator-Produkt übertragen.</p>	
<p>6. Einreichung zusätzlicher Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich (Subpopulation A)</p> <p>Im Dossier wurde für die Subpopulation A ein adjustierter indirekter Vergleich von Secukinumab und MTX über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Analysen für diejenigen Patienten ohne vorherige konventionelle systemische Therapie vorlagen, wurde der indirekte Vergleich im Dossier über die Gesamtpopulation der verfügbaren Secukinumab-Studien durchgeführt. Im Rahmen der Stellungnahme werden deshalb – wie im Dossier bereits angekündigt - zwei adjustierte indirekte Vergleiche als Sensitivitätsanalysen nachgereicht. In der Anlage 4: Nachreichung zusätzlicher Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich findet sich die ausführliche Erläuterung der Methodik sowie der Ergebnisse.</p>	<p>Aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien für die Patientenpopulation A wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo durchgeführt.</p> <p>Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studien-dauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.</p> <p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.³⁶ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Stu-</p>

³⁶ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p> <p>Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie auf der Methothrexat-Seite (CHAMPION) aufgrund ihres direkten Vergleiches von Methotrexat gegenüber Placebo, die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie unter Berücksichtigung von Methotrexat als auch Fumarsäureestern, Ciclosporin und Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB) adäquat umgesetzt wurde. Methotrexat kann zwar für einen Teil der Patienten die optimal gewählte Therapieoption sein, aber es ist nicht sichergestellt ob auch andere Therapieauswahlmöglichkeiten in Frage gekommen wären.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich aus dem vorgelegten indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufweisen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ist damit nicht belegt.</p>
<p>Gesamtfazit</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH hat in dieser Stellungnahme zahlreiche fundierte Argumente vorgebracht, die dafür sprechen, dass neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response als</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevante Endpunkte anzusehen sind. Daher plädiert die Novartis Pharma GmbH dafür, dass die Analysen, die zur PASI 75-, PASI 90- und PASI 100-Response im Dossier bereits dargestellt worden sind, für die Nutzenbewertung von Secukinumab herangezogen werden. Des Weiteren hat die Novartis Pharma GmbH im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme weitere Analysen zur PASI 100-Response vorgelegt, die ebenfalls die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab zeigen. Zusammenfassend lassen sich die Argumente dieser Stellungnahme für die Ableitung eines Zusatznutzens für Secukinumab wie folgt darstellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung der Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response durch deutsch- und englisch-sprachige Leitlinien, Konsensus-Publikationen, Cochrane Reviews und einen Beschluss des G-BA zur Balneophototherapie • Definition einer PASI-Response von mindestens PASI 50 als patientenrelevanter Endpunkt in der Dimension Morbidität gemäß G-BA-Beratung vom Januar 2015 • Statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab vs. Ustekinumab in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten PASI 75- und PASI 90-Response • Ebenfalls statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab vs. Ustekinumab in den Ereigniszeitanalysen PASI 75- und PASI 90-Response • In der Gesamtschau statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab vs. Ustekinumab in allen Analysen der PASI 100-Response (außer RR in der Hauptanalyse) • Ebenfalls statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab vs. Ustekinumab in der Ereigniszeitanalyse der PASI 100-Response <p>In der Gesamtschau besteht daher nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH in der Subpopulation B für Secukinumab ein Hinweis</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Remission (PASI 100)</i></p> <p>Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab. Die Novartis Pharma GmbH geht davon aus, dass der beträchtliche Zusatznutzen durch in Kürze verfügbare 52-Wochen-Daten bestätigt wird.</p>	<p>davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.</p> <p><i>Response (PASI 75 bzw. PASI 90)</i></p> <p>Für beide Response Schwellenwerte, PASI 75 bzw. PASI 90, zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response (PASI 75: RR 1,23 [95%-KI 1,08;1,41]; p-Wert 0,001; PASI 90: RR 1,28 [95%-KI 1,06;1,54]; p-Wert 0,008) als auch hinsichtlich des kumulativen Anteils der Patienten, die den PASI 75 bzw. PASI 90 während des Studienverlaufes erreicht haben (PASI 75: HR 1,39 [95%-KI 1,11;1,76]; p-Wert 0,005; PASI 90: HR 1,46 [95%-KI 1,14;1,86]; p-Wert 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein positiver Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor. Die Ergebnisse zeigen ferner die gleiche Effektrichtung, so dass sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab ableiten lässt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-127. 2015.
2. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2014;28(3):333-7.
3. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchon I, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2013;104(8):694-709.
4. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;216(3):260-70.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-021. 2012.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-080, 2013-B-081, 2013-B-082 und 2013-B-083. 2014a.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-088. 2014b.
8. European Medicines Agency. 20 November 2014. EMA/CHMP/489954/2014. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Cosentyx secukinumab. 2014.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2015-06-01-D-167 Secukinumab. 2015.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie. Vom 13. März 2008. 2008.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte . Jahr: 2006 Nr. 14. Balneophototherapie. Abschlussbericht. 2006.
12. Calzavara-Pinton P, Rastelli M, Zane C, Boccaletti e.G. de Panfilis V. <<Bath-PUVA>>: un reale progresso nella fotochemioterapia della psoriasi cronica a placche. *G Ital Dermatol Venereol*. 1994;129:227-32.
13. Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127(4):392-5.
14. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. 2000;25(2):111-4.

15. Klein A, Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Einsele-Kramer B, Heinlin J, Stolz W, et al. A randomized clinical trial in psoriasis: synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea salt solution plus narrowband UVB vs. narrowband UVB alone (TOMESA-study group). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2011;25(5):570-8.
16. Leaute-Labreze C, Saillour F, Chene G, Cazenave C, Luxey-Bellocq ML, Sanciaume C, et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: lessons from the Salies de Bearn randomized study. *Archives of dermatology.* 2001;137(8):1035-9.
17. Schiener R, Brockow T, Franke A, Salzer B, Peter RU, Resch KL. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Archives of dermatology.* 2007;143(5):586-96.
18. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(2):132-7.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Schuppenflechte (Psoriasis) 2013 [cited 22.09.2015]. Available from: <https://www.gesundheitsinformation.de/hilft-eine-balneophototherapie.2325.de.html?part=behandlung-zp-e2r2-ww3g>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 322. Secukinumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2015.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 350. 2015.
22. PBAC. Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. 5.22 Secukinumab. 2015.
23. Scottish Medicines Consortium. secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15). 2015.
24. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Cosentyx (sekukinumab). 2015.
25. EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. 2015.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. CHMP/EWP/2454/02 corr. 2004.
27. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9 Suppl 2:S1-104.
28. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008;58(1):106-15.

29. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2014.
30. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Secukinumab (Cosentyx®). Novartis Pharma GmbH. Modul 4 A. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 29.05.2015. 2015.
31. Deutscher Psoriasis Bund e.V. (Hrsg.). Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. 3. Auflage. 2013.
32. KBV in Kooperation mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wirkstoff AKTUELL. Systemische Immuntherapeutika bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. 2014;Ausgabe 6/2014.
33. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis. Cochrane Library. 2015;8.
34. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. Cochrane Library 2013;10.
35. da Silva C, Von Kossel K, Leszczynski M, Melnik T, Riera R. Methotrexate for psoriasis (Protocol). Cochrane Library. 2013(4).
36. Mason A, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013(3).
37. Monson C, Silva V, Andriolo R, Kozasa E, Sabbag C, Paula C, et al. Complementary therapies for chronic plaque psoriasis (Protocol). Cochrane Library. 2014(7).
38. Sbidian E, Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Hughes C, Naldi L, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis (Protocol). Cochrane Library. 2015(2).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid. Vom 20. Februar 2014. 2014c.
40. Seston EM, Ashcroft DM, Griffiths CE. Balancing the benefits and risks of drug treatment: a stated-preference, discrete choice experiment with patients with psoriasis. Archives of dermatology. 2007;143(9):1175-9.
41. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(1):48-57.
42. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. The New England journal of medicine. 2014;371(4):326-38.
43. GKV-Spitzenverband. Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 15. Juni 2012. 2012.

44. GKV-Spitzenverband. Änderungsvereinbarung zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs.
2 SGB V § 4 Absatz 1, Anlage 1 vom 15.06.2012. 2015.

Anhänge zur Stellungnahme

Anhang 1 Ergebnisse der systematischen Leitlinienrecherche sowie der Recherche nach Cochrane Reviews

Tabelle A1.1. Extraktion der Leitlinien bzw. Konsensus-Publikationen

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015 (1)	<p>Treatment goals ... are based on a selected list of outcome measures that take into account not only the severity of skin symptoms but also the impact of disease on health-related quality of life (HRQoL).</p> <p>In recent clinical studies, especially those investigating biological therapies, the most commonly used primary efficacy measure has been the PASI 75 response.</p> <p>Because this parameter ... is reported in many trials on systemic therapies for psoriasis, and because a PASI 75 response is now widely accepted as a clinically meaningful improvement, it also serves as the central evidence-based efficacy parameter in these and other psoriasis treatment guidelines.</p> <p>... PASI 75 response ... can be achieved in the majority of patients with the therapeutic armamentarium presently available ... although the complete clearance of skin lesions may be regarded as the ultimate treatment goal for psoriasis.</p> <p>With the availability of new biologic agents namely the anti-IL-17A, anti-IL-17RA, and anti-IL-23p19 antibodies treatment efficacy can be increased in a high number of patients. For such therapies a PASI 90 response may be discussed as a new treatment goal in the future.</p> <p>HRQoL is an important aspect of psoriasis, not only in defining disease severity but also as an outcome measure in clinical trials. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) is the most commonly used score for assessing the impact of psoriasis on HRQoL.</p> <p>Although there is no correlation between absolute PASI and absolute DLQI scores, there seems to be a correlation between an improvement in PASI and an improvement in the DLQI. The drugs that produce the highest PASI reduction by the end of induction therapy are also associated with the greatest reduction in DLQI.</p> <p>For defining treatment goals it was consented (Anm.: European Consensus Programme) to use PASI and DLQI in order to integrate both, the dermatologist's and the patient's judgement.</p> <p>Treatment success was defined when a PASI 75 and above was achieved and treatment failure as not achieving PASI 50.</p> <p>In between PASI 50 and PASI 75 reaching a DLQI equal or below 5 was considered treatment success and a DLQI above 5 as failure.</p> <p>A first time point to assess treatment goals: - for fast acting drugs (e. g., CSA, infliximab) should be at the end of induction therapy until 16 weeks after the initiation of treatment - for drugs with a slower onset of activity (e. g., MTX, fumaic acid esters [FAE], etanercept) until 24 weeks after starting therapy.</p> <p>During maintenance treatment an assessment of treatment goals should be made in intervals given by the safety monitoring recommendations (usually every eight weeks).</p>	<p>In recent clinical studies, especially those investigating biological therapies, the most commonly used primary efficacy measure has been the PASI 75 response.</p> <p>Because this parameter ... is reported in many trials on systemic therapies for psoriasis, and because a PASI 75 response is now widely accepted as a clinically meaningful improvement, it also serves as the central evidence-based efficacy parameter in these and other psoriasis treatment guidelines.</p> <p>... PASI 75 response ... can be achieved in the majority of patients with the therapeutic armamentarium presently available ... although the complete clearance of skin lesions may be regarded as the ultimate treatment goal for psoriasis.</p> <p>Treatment success was defined when a PASI 75 and above was achieved and treatment failure as not achieving PASI 50.</p> <p>In between PASI 50 and PASI 75 reaching a DLQI equal or below 5 was considered treatment success and a DLQI above 5 as failure.</p>	<p>With the availability of new biologic agents namely the anti-IL-17A, anti-IL-17RA, and anti-IL-23p19 antibodies treatment efficacy can be increased in a high number of patients. For such therapies a PASI 90 response may be discussed as a new treatment goal in the future.</p>	n.a.	<p>... PASI 75 response ... can be achieved in the majority of patients with the therapeutic armamentarium presently available ... although the complete clearance of skin lesions may be regarded as the ultimate treatment goal for psoriasis.</p>	<p>HRQoL is an important aspect of psoriasis, not only in defining disease severity but also as an outcome measure in clinical trials. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) is the most commonly used score for assessing the impact of psoriasis on HRQoL.</p> <p>For defining treatment goals it was consented (Anm.: European Consensus Programme) to use PASI and DLQI in order to integrate both, the dermatologist's and the patient's judgement</p> <p>In between PASI 50 and PASI 75 reaching a DLQI equal or below 5 was considered treatment success and a DLQI above 5 as failure</p>

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus (2)	<p>The ultimate goal of any psoriasis treatment is to achieve complete clearance of skin symptoms. However, the current definition of treatment goals has to be based upon the results achievable with available treatments as indicated by the results of randomized controlled trials and the outcomes observed in clinical practice.</p> <p>For the definition of treatment goals, it was necessary as a first step to define time points at which assessment of disease severity should be made.</p> <p>It was proposed, therefore, to define induction phase until week 16 but to allow extension until week 24 when drugs or regimens with a known slow onset of action are used.</p> <p>Maintenance phase was defined as the treatment phase after induction phase. ... regular clinic visits to monitor safety and the achievement of treatment goals should be scheduled according to the recommendations given in the guidelines. In clinical practice, this time frame for most systemic drugs is 2 months.</p> <p>The Consensus Group elected to use the PASI together with the DLQI to define treatment goals.</p> <p>The minimum requirement for the efficacy of any therapy was defined to be an at least 50% reduction in the baseline PASI, irrespective of the DLQI. If this is not met, the treatment should be modified.</p> <p>When PASI is reduced by at least 75%, the treatment regimen can be continued.</p> <p>If the therapeutic effect is a reduction in PASI of at least 50% but less than 75%, it is recommended to decide whether to modify the therapeutic regimen according to DLQI. There was a decision of the group of experts to set a DLQI ≤ 5 or > 5 as a criterion when to modify treatment ...</p>	<p>When PASI is reduced by at least 75%, the treatment regimen can be continued.</p> <p>If the therapeutic effect is a reduction in PASI of at least 50% but less than 75%, it is recommended to decide whether to modify the therapeutic regimen according to DLQI. There was a decision of the group of experts to set a DLQI ≤ 5 or > 5 as a criterion when to modify treatment ...</p>	n.a.	n .a .	<p>The ultimate goal of any psoriasis treatment is to achieve complete clearance of skin symptoms. However, the current definition of treatment goals has to be based upon the results achievable with available treatments as indicated by the results of randomized controlled trials and the outcomes observed in clinical practice.</p> <p>If the therapeutic effect is a reduction in PASI of at least 50% but less than 75%, it is recommended to decide whether to modify the therapeutic regimen according to DLQI. There was a decision of the group of experts to set a DLQI ≤ 5 or > 5 as a criterion when to modify treatment ...</p>	<p>The Consensus Group elected to use the PASI together with the DLQI to define treatment goals.</p> <p>If the therapeutic effect is a reduction in PASI of at least 50% but less than 75%, it is recommended to decide whether to modify the therapeutic regimen according to DLQI. There was a decision of the group of experts to set a DLQI ≤ 5 or > 5 as a criterion when to modify treatment ...</p>
S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011 (3)	<p>Derzeit sind der PASI und die Bestimmung des ... BSA die in Europa am häufigsten angewendeten Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrades der Psoriasis vulgaris. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life; HRQoL) als weiterer wichtiger Parameter der Krankheitsschwere wird überwiegend mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) bestimmt. Daher eignen sich diese Parameter auch zur Definition von Therapiezielen.</p> <p>Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit, realistisch betrachtet, nicht bei allen Patienten erreicht werden.</p> <p>Aus klinischen Studien der letzten Jahre ist das Erreichen einer PASI-75-Antwort ... als Therapieziel abgeleitet worden. Es hat sich gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Patienten auch eine relevante Verbesserung ... des DLQI erreicht.</p> <p>Das Zielkriterium PASI 75 wurde meist als primärer Studienendpunkt nach zehn bis 16 Wochen Therapie untersucht, die entsprechenden Studienergebnisse liegen den Bewertungen zur klinischen Wirksamkeit in dieser Leitlinie zugrunde.</p> <p>Eine PASI-75-Antwort erscheint auch daher als ein sinnvolles Therapieziel am Ende der Induktionstherapie der Psoriasis, das im weiteren Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen weiter überprüft und erreicht werden sollte.</p> <p>In Übereinstimmung mit anderen europäischen Leitlinien gilt das Erreichen einer PASI-50-Antwort als Mindestziel bei der Psoriasis ...</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität kann der DLQI zur Definition von Therapiezielen herangezogen werden. Anzustreben ist unter Therapie möglichst ein DLQI von 0 oder 1 ... Ein DLQI unter 5 kann als „niedrigste Hürde“ angesehen werden.</p>	<p>Das Zielkriterium PASI 75 wurde meist als primärer Studienendpunkt nach zehn bis 16 Wochen Therapie untersucht, die entsprechenden Studienergebnisse liegen den Bewertungen zur klinischen Wirksamkeit in dieser Leitlinie zugrunde.</p> <p>Eine PASI-75-Antwort erscheint auch daher als ein sinnvolles Therapieziel am Ende der Induktionstherapie der Psoriasis, das im weiteren Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen weiter überprüft und erreicht werden sollte.</p>	n.a.	n .a .	<p>Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit, realistisch betrachtet, nicht bei allen Patienten erreicht werden.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life; HRQoL) als weiterer wichtiger Parameter der Krankheitsschwere wird überwiegend mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) bestimmt.</p> <p>Aus klinischen Studien der letzten Jahre ist das Erreichen einer PASI-75-Antwort ... als Therapieziel abgeleitet</p>

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
	<p>Für schnell wirkende Medikamente (z. B. Infliximab) sollte die Überprüfung des Erreichens von Therapiezielen am Ende der Induktionstherapie nach zehn Wochen, bei Medikamenten mit langsam einsetzender Wirkung (z. B. Fumarsäureester, Methotrexat [MTX]) nach 16 Wochen erfolgen. Während der Erhaltungstherapie findet die Überprüfung in den auch für das Therapiemonitoring empfohlenen Intervallen, in der Regel alle acht Wochen, statt.</p> <p>Im Rahmen eines Europäischen Konsensus wurden die Therapieziele für eine systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis und daraus entstehenden Behandlungskonsequenzen definiert.</p>					<p>worden. Es hat sich gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Patienten auch eine relevante Verbesserung ... des DLQI erreicht.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität kann der DLQI zur Definition von Therapiezielen herangezogen werden. Anzustreben ist unter Therapie möglichst ein DLQI von 0 oder 1 ... Ein DLQI unter 5 kann als „niedrigste Hürde“ angesehen werden.</p>
<p>A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis (4)</p>	<p>Treatment goals, which supplement existing guidelines, have been developed by a European Consensus Group to promote the consistent use of available therapies to improve patient care.</p> <p>Here, we report on the Transitioning Therapies programme, which was established to provide practical, evidence-based, expert-agreed guidance on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis.</p> <p>Thirtythree countries were involved in the Transitioning Therapies programme.</p> <p>The group consisted of a total of 147 dermatologists (referred to as the national faculty members), who were selected based on their expertise in treating patients with moderate-to-severe psoriasis.</p> <p>There is no established definition of inadequate clinical response to biological therapy, although in published clinical trials, a primary non-response was defined as not achieving PASI 50.</p> <p>In clinical trials, clinically meaningful responses (50% reduction in mean PASI in a population of patients) have been observed after 7–13 weeks of oral methotrexate ...</p> <p>At what time points should we monitor patients for treatment response, for example, with PASI 75?</p> <p>In patients who have stopped conventional systemic therapy, what criteria should we use to determine when therapy should be reintroduced (e.g. loss of PASI 75, loss of PASI 50 (relapse), loss of DLQI<5 response, loss of PGA <2, loss of PGA <3)? ... As a practical guide, consider reintroducing systemic therapy if there is a PGA >2 and/or PASI ≥5 and/or DLQI ≥5 or if there is rapid disease recurrence.</p> <p>PASI 50, a 50% reduction in the Psoriasis Area Severity Index; partial responder (or intermediate responder), defined in the European treatment goals as achievement of</p>	<p>At what time points should we monitor patients for treatment response, for example, with PASI 75?</p> <p>PASI 50, a 50% reduction in the Psoriasis Area Severity Index; partial responder (or intermediate responder), defined in the European treatment goals as achievement of change in PASI ≥50 but <75 (as compared with disease severity at the time of treatment initiation), where DLQI ≤5 has not been achieved or where DLQI <5 has been achieved; Treatment failure (or inadequate response), failure to achieve or maintain an improvement of PASI ≥50 (as compared with disease severity at the time of treatment initiation).</p>	n.a.	n.a.	n.a.	<p>In patients who have stopped conventional systemic therapy, what criteria should we use to determine when therapy should be reintroduced (e.g. loss of PASI 75, loss of PASI 50 (relapse), loss of DLQI<5 response, loss of PGA <2, loss of PGA <3)? ... As a practical guide, consider reintroducing systemic therapy if there is a PGA >2 and/or PASI ≥5 and/or DLQI ≥5 or if there is rapid disease recurrence.</p> <p>PASI 50, a 50% reduction in the Psoriasis Area Severity Index; partial responder (or intermediate responder), defined in the European treatment goals as achievement of an intermediate response of change in PASI ≥50 but <75 (as compared with disease severity at the time of treatment initiation), where DLQI ≤5 has not</p>

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
	an intermediate response of change in PASI ≥ 50 but < 75 (as compared with disease severity at the time of treatment initiation), where DLQI ≤ 5 has not been achieved or where DLQI < 5 has been achieved; Treatment failure (or inadequate response), failure to achieve or maintain an improvement of PASI ≥ 50 (as compared with disease severity at the time of treatment initiation).					been achieved or where DLQI < 5 has been achieved; Treatment failure (or inadequate response), failure to achieve or maintain an improvement of PASI ≥ 50 (as compared with disease severity at the time of treatment initiation).
Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions (5)	<i>Vorstellung von Behandlungen an Beispielen ohne definierte Erfolgskriterien</i> <i>Darstellung von Substanzen anhand von PASI75-Studienergebnissen</i>	<i>Darstellung von Substanzen anhand von PASI75-Studienergebnissen</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists (6)	... 11 psoriasis experts from the scientific committee ... selected nine clinically relevant questions. These questions covered the three major systemic therapies used in psoriasis: MTX, cyclosporin and retinoids. The bibliographic team performed a systematic literature review in accordance with the updated guidelines of the Cochrane Collaboration. In the present recommendations supported by systematic review of the literature and perspective from a group of psoriasis experts, guidance is provided regarding the use of the three systemic treatments most commonly prescribed in psoriasis <i>Keine Therapieziele definiert</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
NICE: Assessment and management of psoriasis (7)	... efficacy data were based on the numbers achieving either PASI75 or clear/nearly clear on the PGA, whichever outcome was available or provided the largest sample size. In specialist settings, use a validated tool to assess severity of psoriasis, for example the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) In specialist settings, and if practical in non-specialist settings, use a validated tool to assess the impact of any type of psoriasis on physical, psychological and social wellbeing, for example the: Dermatology Life Quality Index (DLQI) for adults ... With the introduction of biological therapies, the British Association of Dermatologists Guidelines Group and NICE recommended use of formal tools (Psoriasis Area and Severity Index, PASI, and Dermatology Life Quality Index, DLQI to assess disease severity and impact, respectively) to assess patients with plaque psoriasis being considered for biological therapy and to establish treatment efficacy. Additionally, the NICE Technology Appraisals also use PASI and DLQI as measures to assess whether a person with psoriasis has achieved an adequate response, which is defined as either: 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75); or 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.	... efficacy data were based on the numbers achieving either PASI75 or clear/nearly clear on the PGA, whichever outcome was available or provided the largest sample size. Additionally, the NICE Technology Appraisals also use PASI and DLQI as measures to assess whether a person with psoriasis has achieved an adequate response, which is defined as either: 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75); or 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.	n.a.	n.a.	n.a.	In specialist settings, and if practical in non-specialist settings, use a validated tool to assess the impact of any type of psoriasis on physical, psychological and social wellbeing, for example the: Dermatology Life Quality Index (DLQI) for adults ... With the introduction of biological therapies, the British Association of Dermatologists Guidelines Group and NICE recommended use of formal tools (Psoriasis Area and Severity Index, PASI, and Dermatology Life Quality Index, DLQI to assess disease severity and impact, respectively) to assess patients with plaque psoriasis being considered for biological therapy and to establish treatment efficacy.

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
						Additionally, the NICE Technology Appraisals also use PASI and DLQI as measures to assess whether a person with psoriasis has achieved an adequate response, which is defined as either: 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75); or 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.
Systemic biological therapy for psoriasis (NICE Pathways 2015) (8)	<p>In specialist settings, use a validated tool to assess severity of psoriasis, for example the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in adults ...</p> <p>In specialist settings, and if practical in non-specialist settings, use a validated tool to assess the impact of any type of psoriasis on physical, psychological and social wellbeing, for example the: Dermatology Life Quality Index (DLQI) for adults ...</p> <p><i>Definiert für Secukinumab:</i></p> <p>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.</p>	<p><i>Definiert für Secukinumab:</i></p> <p>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.</p>	n.a.	n.a.	n.a.	<p>In specialist settings and if practical in non-specialist settings, use a validated tool to assess the impact of any type of psoriasis on physical, psychological and social wellbeing, for example the: Dermatology Life Quality Index (DLQI) for adults ...</p> <p><i>Definiert für Secukinumab:</i></p> <p>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.</p>
UK Guideline for the Management of Psoriasis SCC/LCC Guidelines for the management of patients with Psoriasis - 2014 (9)	<p><i>Allgemeine Behandlungs- und Anwendungshinweise zu Lokalthherapie, keine Therapieziele erwähnt</i></p> <p><i>Zu Beurteilung des Patienten und spezieller (systemischer) Therapie Verweis auf NICE Pathways (Systemic biological therapy for psoriasis)</i></p>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
SIGN: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults - A national clinical guideline (10)	<p>The clinical assessment tools include the PASI, Body Surface Area (BSA), Dermatology Index of Disease Severity (DIDS), and the Physician's Global Assessment (PGA). ... The PASI is the most widely used clinical assessment instrument in the UK.</p> <p>The patient assessment methods are mainly QoL questionnaires developed using generic, dermatological or disease-specific tools. ... In the UK, the DLQI is the assessment method most used in clinical practice.</p> <p>Introduced mainly in the context of clinical trials of biologic agents, the DLQI ... and the PASI are the most used instruments.</p> <p>BAD (<i>Anm.: British Association of Dermatologists</i>) defines an adequate response to biologic treatment as either a 75% reduction from baseline PASI, or a 50% reduction in baseline PASI and a 5 point or greater fall in DLQI. NICE also recommends that response to treatment should be determined using these parameters ... Treatment should be discontinued if an adequate response has not been achieved.</p>	<p>BAD (<i>Anm.: British Association of Dermatologists</i>) defines an adequate response to biologic treatment as either a 75% reduction from baseline PASI, or a 50% reduction in baseline PASI and a 5 point or greater fall in DLQI. NICE also recommends that response to treatment should be determined using these parameters ... Treatment should be discontinued if an adequate response has not been achieved.</p>	n.a.	n.a.	n.a.	<p>In the UK, the DLQI is the assessment method most used in clinical practice.</p> <p>Introduced mainly in the context of clinical trials of biologic agents, the DLQI ... and the PASI are the most used instruments.</p> <p>BAD (<i>Anm.: British Association of Dermatologists</i>) defines an adequate response to biologic treatment as either a 75% reduction from baseline PASI, or a 50% reduction in baseline PASI and a 5 point or greater fall in DLQI. NICE also recom-</p>

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
						mends that response to treatment should be determined using these parameters ... Treatment should be discontinued if an adequate response has not been achieved.
Implementing Best Practice in Psoriasis: A Nordic Expert Consensus (11)	<p>The aim of this project was to gain a Nordic consensus on the best practice management of psoriasis via an adapted Delphi process ..., culminating in a Nordic-wide consensus consisting of 17 dermatologists.</p> <p>... the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is the objective tool frequently used in clinical trials and is considered the gold standard for measuring disease severity. In addition, PASI was identified at the individual country meetings as the usual objective tool used in clinical practice for the measurement of disease severity.</p> <p>... the results from the individual local meetings held during this Delphi approach identified DLQI as the best available tool to objectively assess the QoL of a patient with psoriasis.</p> <p>Complete agreement (100%, n = 15) was achieved among the dermatologists that DLQI is the best way to measure the impact of treatment on the HRQoL of a patient with psoriasis.</p> <p>All dermatologists (100%, n = 15) believed that DLQI should be measured in all candidates for systemic or phototherapy treated by dermatologists and should be measured in these patients every time PASI is measured, although there was no agreement on the time point.</p> <p><i>Keine Therapieziele definiert</i></p>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<p>... the results from the individual local meetings held during this Delphi approach identified DLQI as the best available tool to objectively assess the QoL of a patient with psoriasis.</p> <p>Complete agreement (100%, n = 15) was achieved among the dermatologists that DLQI is the best way to measure the impact of treatment on the HRQoL of a patient with psoriasis.</p> <p>All dermatologists (100%, n = 15) believed that DLQI should be measured in all candidates for systemic or phototherapy treated by dermatologists and should be measured in these patients every time PASI is measured, although there was no agreement on the time point.</p>
Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment (12)	<p>To define the severity of psoriasis in clinical practice dermatologists generally use either the percentage of affected body surface area (BSA) ... or the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Other instruments that have been used to assess the severity of psoriasis and the efficacy of therapeutic interventions are the Physician's Global Assessment (PGA) and quality-of-life instruments, such as the Dermatology Life Quality Index (DLQI).</p> <p>Worldwide, the DLQI is the most frequently used index for assessing health-related quality of life in dermatology.</p> <p>Primary treatment failure is defined as the failure during the induction phase to obtain a 50% improvement in PASI from baseline (PASI 50) - known as the efficacy threshold.</p> <p>Secondary treatment failure is defined as loss of the PASI 50 response during the maintenance phase, ... an absolute PASI score above 5 or a PGA score above 2 would be considered criteria for treatment failure in most patients, ...</p> <p>The ideal outcome for psoriasis treatment is to achieve and maintain in the long term complete or almost complete clearing (PGA ≤ 1, with minimum BSA involvement) or, failing that, a minimal and localized affected area that can be controlled with topical therapy (PGA ≤ 2, PASI < 5).</p> <p>The therapeutic goal during the induction phase is to achieve at least a PASI 75 response and an optimal response is PASI 90 or better (absence of clinical signs, clearing, or only minimal signs of disease) and an absolute PASI of less than 5 or even less than 3 ...</p> <p>When the response is less than PASI 75, treatment should be modified if the patient is not satisfied or if the disease is having a significant impact on the patient's quality of life (DLQI > 5).</p> <p>However, achieving a 50% improvement in PASI can be regarded as a satisfactory</p>	<p>The therapeutic goal during the induction phase is to achieve at least a PASI 75 response and an optimal response is PASI 90 or better (absence of clinical signs, clearing, or only minimal signs of disease) and an absolute PASI of less than 5 or even less than 3 ...</p> <p>When the response is less than PASI 75, treatment should be modified if the patient is not satisfied or if the disease is having a significant impact on the patient's quality of life (DLQI > 5).</p>	<p>The therapeutic goal during the induction phase is to achieve at least a PASI 75 response and an optimal response is PASI 90 or better (absence of clinical signs, clearing, or only minimal signs of disease) and an absolute PASI of less than 5 or even less than 3 ...</p> <p>A PASI 90 response is especially important from the clinical standpoint since it usually implies an absolute PASI score of less than 3, equivalent to complete or almost complete clearance, and this result is usually considered satisfactory by both the patient and the dermatologist.</p>	n.a.	<p>The ideal outcome for psoriasis treatment is to achieve and maintain in the long term complete or almost complete clearing (PGA ≤ 1, with minimum BSA involvement) or, failing that, a minimal and localized affected area that can be controlled with topical therapy (PGA ≤ 2, PASI < 5).</p>	<p>To define the severity of psoriasis in clinical practice dermatologists generally use either the percentage of affected body surface area (BSA) ... or the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Other instruments that have been used to assess the severity of psoriasis and the efficacy of therapeutic interventions are the Physician's Global Assessment (PGA) and quality-of-life instruments, such as the Dermatology Life Quality Index (DLQI).</p> <p>Worldwide, the DLQI is the most frequently used index for assessing health-related quality of life in dermatology.</p> <p>When the response is less than PASI 75, treatment should be modified if the patient is not satisfied or if the disease is having a significant impact on the patient's quality of life</p>

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
	<p>response in selected patients for whom other alternatives do not exist and other treatments are not effective or are contraindicated.</p> <p>A PASI 90 response is especially important from the clinical standpoint since it usually implies an absolute PASI score of less than 3, equivalent to complete or almost complete clearance, and this result is usually considered satisfactory by both the patient and the dermatologist.</p> <p>The outcome of any therapeutic intervention must be assessed within a maximum of 3 months. In most patients and for all of the biologic agents used to treat psoriasis, maximal therapeutic efficacy is achieved within a maximum period of 6 months.</p>					(DLQI > 5).
Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis (13)	<p><i>Keine Therapieziele definiert</i></p> <p><i>Darstellung von Substanzen anhand von überwiegend PASI75-Studienergebnissen</i></p>	<i>Darstellung von Substanzen anhand von überwiegend PASI75-Studienergebnissen,</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version) (14)	<p>The DLQI score is regarded as a criterion required for the introduction of systemic therapy and considered independent of BSA and PASI scores.</p> <p><i>Keine Therapieziele definiert</i></p> <p><i>Darstellung von Substanzen anhand von PASI75-Studienergebnissen</i></p>	<i>Darstellung von Substanzen anhand von PASI75-Studienergebnissen</i>	n.a.	n.a.	n.a.	The DLQI score is regarded as a criterion required for the introduction of systemic therapy and considered independent of BSA and PASI scores.
Comparison of Treatment Goals for Moderate-to-Severe Psoriasis between Korean Dermatologists and the European Consensus Report (15)	<p>Eight Korean dermatologists who specialize in psoriasis ... gathered at the same location for a consensus conference ... answered 11 questions from the European consensus on psoriasis treatment goals ...</p> <p>In Korea, we have not yet developed our own consensus guidelines for psoriasis treatment or reached consensus about region-specific treatment goals.</p> <p>Eight psoriasis specialists participated in this study to reach consensus about treatment goals that suit the Korean healthcare situation.</p> <p>The treatment can be considered effective if the PASI score improves by 75% or more.</p> <p>If the PASI score improves by 50% or less, the current medication can be considered ineffective.</p> <p>In relation to the question about a borderline response, which is defined as an improvement in the PASI score of more than 50% but less than 70% (<i>Anm: richtig wäre 75% laut weiterem Text</i>), 87.5% of the participants agreed that this should be re-evaluated using the DLQI score.</p> <p>... the treatment goals agreed on by the psoriasis specialists were almost the same as the consensus reached by different nations.</p> <p>This suggests that the consensus reached by Korea or by European countries could be applied to other nations in similar situations.</p> <p>... induction period as 16~24 weeks. ... many psoriasis medications can achieve noteworthy improvements within 12 weeks.</p> <p>The DLQI is not commonly used either during initial visits or during routine follow-up appointments ...</p>	<p>The treatment can be considered effective if the PASI score improves by 75% or more.</p> <p>In relation to the question about a borderline response, which is defined as an improvement in the PASI score of more than 50% but less than 70% (<i>Anm: richtig wäre 75% laut weiterem Text</i>), 87.5% of the participants agreed that this should be re-evaluated using the DLQI score.</p>	n.a.	n.a.	n.a.	<p>In relation to the question about a borderline response, which is defined as an improvement in the PASI score of more than 50% but less than 70%, 87.5% of the participants agreed that this should be re-evaluated using the DLQI score.</p> <p>The DLQI is not commonly used either during initial visits or during routine follow-up appointments ...</p>
Clinical Practice Guidelines: Management of Psoriasis Vulgaris 2013 (16)	<p>Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is the gold standard to assess the physical severity of plaque-type psoriasis because it is the best validated tool with good internal consistency, good intraobserver variation and acceptable interobserver variation.</p> <p>Dermatology Life Quality Index (DLQI) is validated, concise and simple to use in clinical practice.</p> <p>Psoriasis Area and Severity Index (PASI) or percentage of Body Surface Area (BSA) involvement should be used to assess the physical severity of psoriasis.</p> <p>Dermatology Life Quality Index (DLQI) should be used to measure the impact of</p>	<p>Minimal targets (<i>Anm: für Biologika</i>): PASI \geq 75 OR PASI 50 to <75 plus DLQI \leq 5</p> <p><i>Darstellung von Substanzen anhand von PASI75-Studienergebnissen</i></p>	n.a.	n.a.	The ideal treatment goal would be complete clearance of skin lesions but this is currently not achievable in most patients. Thus, it is necessary to set a minimal target to allow modification of therapy if target is not achieved within a set time.	<p>Dermatology Life Quality Index (DLQI) is validated, concise and simple to use in clinical practice.</p> <p>Dermatology Life Quality Index (DLQI) should be used to measure the impact of psoriasis on the quality of life of patients.</p> <p>Minimal targets (<i>Anm: für Biologika</i>): PASI \geq 75 OR</p>

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
	<p>psoriasis on the quality of life of patients.</p> <p>The ideal treatment goal would be complete clearance of skin lesions but this is currently not achievable in most patients. Thus, it is necessary to set a minimal target to allow modification of therapy if target is not achieved within a set time.</p> <p>Minimal targets (Anm.: für Biologika): PASI ≥ 75 OR PASI 50 to <75 plus DLQI ≤ 5</p> <p>Darstellung von Substanzen anhand von PASI75-Studienergebnissen</p>					PASI 50 to <75 plus DLQI ≤ 5
Saudi practical guidelines on biologic treatment of psoriasis (17)	<p>Assessment tools such as PASI, PGA, BSA and DLQI are recommended for use in daily practice in order to establish and monitor the achievement of treatment goals and guide therapy. <i>Venweis auf Abbildung:</i> Continue Treatment Regimen if ΔPASI ≥ 75 or ΔPASI ≥ 50 <75 and DLQI ≤ 5, Modify Treatment Regimen if ΔPASI <50 or ΔPASI ≥ 50 <75 and DLQI > 5</p> <p>PASI 50 ... is considered the minimal threshold for response, PASI 75 is an optimal response, and PASI 90 is the maximal therapeutic response.</p> <p>Improvement of quality of life (QoL) should be accompanied by clinical improvement. The DLQI is an established tool for this purpose. DLQI scores below 5 are considered to represent a good QoL.</p> <p>Biologic treatment has raised the bar for therapeutic success, and both patient and physician expectations are very important in setting treatment goals. The tendency is to aim for PASI 90 and PGA 0 or 1 with considerable improvement of QoL. Timelines to reach this expectation vary among different biologics and individuals ...</p> <p>In the European psoriasis guidelines, therapeutic recommendations for induction therapy are based on the proportion of patients achieving a PASI 75 improvement after a period of 12–16 weeks of treatment.</p> <p>If a targeted response (PASI>75) is still not achieved after an appropriate period of therapy with a biologic agent, the clinician should: Optimize the current therapy ...</p>	<p>Assessment tools such as PASI, PGA, BSA and DLQI are recommended for use in daily practice in order to establish and monitor the achievement of treatment goals and guide therapy. <i>Venweis auf Abbildung:</i> Continue Treatment Regimen if ΔPASI ≥ 75 or ΔPASI ≥ 50 <75 and DLQI ≤ 5, Modify Treatment Regimen if ΔPASI <50 or ΔPASI ≥ 50 <75 and DLQI > 5</p> <p>PASI 50 ... is considered the minimal threshold for response, PASI 75 is an optimal response, and PASI 90 is the maximal therapeutic response.</p> <p>In the European psoriasis guidelines, therapeutic recommendations for induction therapy are based on the proportion of patients achieving a PASI 75 improvement after a period of 12–16 weeks of treatment.</p> <p>If a targeted response (PASI>75) is still not achieved after an appropriate period of therapy with a biologic agent, the clinician should: Optimize the current therapy ...</p>	<p>PASI 50 ... is considered the minimal threshold for response, PASI 75 is an optimal response, and PASI 90 is the maximal therapeutic response.</p> <p>Biologic treatment has raised the bar for therapeutic success, and both patient and physician expectations are very important in setting treatment goals. The tendency is to aim for PASI 90 and PGA 0 or 1 with considerable improvement of QoL. Timelines to reach this expectation vary among different biologics and individuals ...</p>	n.a.	n.a.	<p>Assessment tools such as PASI, PGA, BSA and DLQI are recommended for use in daily practice in order to establish and monitor the achievement of treatment goals and guide therapy. <i>Venweis auf Abbildung:</i> Continue Treatment Regimen if ΔPASI ≥ 75 or ΔPASI ≥ 50 <75 and DLQI ≤ 5, Modify Treatment Regimen if ΔPASI <50 or ΔPASI ≥ 50 <75 and DLQI > 5</p> <p>Improvement of quality of life (QoL) should be accompanied by clinical improvement. The DLQI is an established tool for this purpose. DLQI scores below 5 are considered to represent a good QoL.</p>
Treatment goals for moderate to severe psoriasis: An Australian consensus (18)	<p>The Australian Psoriasis Treatment Goals Project ... panel of 12 participants was drawn from across Australia ... and consisted of individuals involved in psoriasis and psoriatic arthritis management ...</p> <p>There was unanimous agreement to include the dermatology life quality index (DLQI) as a measure of impact on HRQOL.</p> <p>There was unanimous consensus with all the remaining aspects of the treatment goals proposed in Mrowietz and colleagues' article. (Anm.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus)</p> <p>If at the end of the induction phase a reduction in PASI of ≥75% (ΔPASI ≥75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>If at the end of the induction phase an improvement of PASI of ≥ 50% (ΔPASI ≥ 50%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If at the end of the induction phase an improvement of PASI of ≥50% but <75% (ΔPASI ≥ 50% < 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has been achieved, but DLQI ≤ 5 has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If at the end of the induction phase a reduction in PASI of ≥ 50% but <75% (ΔPASI ≥ 50% < 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation and DLQI ≤ 5 has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of ≥ 75% (ΔPASI ≥ 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of ≥ 50% (ΔPASI ≥ 50%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has not been</p>	<p>If at the end of the induction phase a reduction in PASI of ≥75% (ΔPASI ≥75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>If at the end of the induction phase an improvement of PASI of ≥ 50% (ΔPASI ≥ 50%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If at the end of the induction phase an improvement of PASI of ≥50% but <75% (ΔPASI ≥ 50% < 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has been achieved, but DLQI ≤ 5 has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If at the end of the induction phase a reduction in PASI of ≥ 50% but <75% (ΔPASI ≥ 50% < 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation and DLQI ≤ 5 has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of ≥ 75% (ΔPASI ≥ 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p>	n.a.	n.a.	n.a.	<p>There was unanimous agreement to include the dermatology life quality index (DLQI) as a measure of impact on HRQOL.</p> <p>If at the end of the induction phase an improvement of PASI of ≥50% but <75% (ΔPASI ≥ 50% < 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has been achieved, but DLQI ≤ 5 has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If at the end of the induction phase a reduction in PASI of ≥ 50% but <75% (ΔPASI ≥ 50% < 75%) as compared to disease severity at the time of treatment initiation and DLQI ≤ 5 has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of</p>

Leitlinie	Therapieziel	PASI 75	PASI 90	PASI 100	Remission	Lebensqualität
	<p>achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of $\geq 50\%$ but $<75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) as compared to disease severity at the time of treatment initiation can be maintained, but $\text{DLQI} \leq 5$ has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of $\geq 50\%$ but $<75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) as compared to disease severity at the time of treatment initiation can be maintained and $\text{DLQI} \leq 5$ has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>Although dermatologists utilise a number of different HRQOL measures, the DLQI is the most commonly used worldwide, with studies having demonstrated that it is a valid and easy to use tool for assessing response to therapy. It is therefore the opinion of the Australian consensus group that the DLQI should be taken into account as patients progress through systemic, including biologic, therapy in Australia.</p>	<p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of $\geq 50\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\%$) as compared to disease severity at the time of treatment initiation has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of $\geq 50\%$ but $<75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) as compared to disease severity at the time of treatment initiation can be maintained, but $\text{DLQI} \leq 5$ has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of $\geq 50\%$ but $<75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) as compared to disease severity at the time of treatment initiation can be maintained and $\text{DLQI} \leq 5$ has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p>				<p>PASI of $\geq 50\%$ but $<75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) as compared to disease severity at the time of treatment initiation can be maintained, but $\text{DLQI} \leq 5$ has not been achieved, modification of the treatment regimen is recommended.</p> <p>If during maintenance therapy an improvement of PASI of $\geq 50\%$ but $<75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) as compared to disease severity at the time of treatment initiation can be maintained and $\text{DLQI} \leq 5$ has been achieved, continuing with the treatment regimen is recommended.</p> <p>Although dermatologists utilise a number of different HRQOL measures, the DLQI is the most commonly used worldwide, with studies having demonstrated that it is a valid and easy to use tool for assessing response to therapy. It is therefore the opinion of the Australian consensus group that the DLQI should be taken into account as patients progress through systemic, including biologic, therapy in Australia.</p>
<p>Zusammenfassung der 18 Leitlinien und Konsensus-Publikationen bezüglich Aussagen zu Therapiezielen</p>	<p>In 6/18 Artikeln werden keine Therapieziele definiert, in 3/6 dieser Artikel werden Substanzen anhand von PASI75 als Erfolgsparameter vorgestellt.</p> <p>Werden Therapieziele definiert (12/18), so gilt PASI75 als unabhängiger Wert und PASI50 als erfolgreich, wenn gleichzeitig eine definierte DLQI-Verbesserung vorliegt.</p> <p>Der Therapieerfolg wird substanzabhängig nach 10-24 Wochen Induktionsphase bzw. regelmäßig (in der Regel alle 8 Wochen) in der Erhaltungsphase beurteilt, um die Notwendigkeit einer Therapieumstellung zu erkennen.</p>	<p>PASI75 wird in 15/18 Artikeln als Therapieziel verwendet, in 12 von diesen 15 Artikeln als vom DLQI unabhängiger Erfolgsparameter definiert. In den restlichen 3 der 15 Artikel wird PASI75 als Erfolgsparameter in der Vorstellung von Substanzen genutzt.</p>	<p>PASI90 wird in 3/18 Artikeln in Zusammenhang mit Therapiezielen erwähnt. PASI75 wird hier als Therapieziel benannt und PASI90 als optimale/maximale Therapieantwort (2/3). In 2/3 Artikeln wird PASI90 als diskussionswürdiges zukünftiges Therapieziel für Biologika dargestellt.</p>	<p>PASI100 wird in 18/18 Artikeln nicht als Therapieziel benannt.</p>	<p>Erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut ohne Läsionen wird in 5/18 Artikeln als ultimates Ziel genannt, doch als in der Regel nicht für alle Patienten realistisch erreichbares Therapieziel dargestellt (3/5).</p>	<p>Der DLQI wird in 14/18 Artikeln erwähnt und in 13/14 wird der DLQI zur Bewertung von Therapiezielen herangezogen.</p>

Tabelle A1.2. Extraktion der systematischen Reviews

Cochrane review / Protokoll - Datum	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis (Review). 8. August 2013 (19)	<ul style="list-style-type: none"> Percentage of participants reaching PASI 75 which meant equal to or more than 75% reduction in PASI score 	<ul style="list-style-type: none"> PASI score reduction (before and after treatment) Time to PASI 75.
Oral fumaric acid esters for psoriasis (Review). 7. Mai 2015 (20)	<ul style="list-style-type: none"> PASI score: scale range from 0 (no disease) to 72 (maximal disease) 	<ul style="list-style-type: none"> The proportion of participants attaining PASI 50, 75, and 90, defined as a 50%, 75%, or 90% reduction in PASI score relative to the baseline PASI score immediately prior to treatment initiation.
Methotrexate for psoriasis (Protocol). Ausgabe 4 2013 (21)	<ul style="list-style-type: none"> Improvement in psoriasis severity, which is assessed by grading systems such as PASI score 	<ul style="list-style-type: none"> Duration of treatment response as measured by the baseline score (PASI score) during continued treatment or following discontinuation of treatment.
Complementary therapies for chronic plaque psoriasis (Protocol). Ausgabe 7 2014 (22)	<ul style="list-style-type: none"> Changes in disease status assessed by signs (e.g. planimetric method, Camisa 2003; PASI, Fredriksson 1978) 	--
Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis (Protocol). Ausgabe 2 2015 (23)	<ul style="list-style-type: none"> The proportion of participants who achieved clear or almost clear skin. (By clear or almost clear, we mean a Physician Global Assessment (PGA) value of 0 or 1 or a 90/100 PASI) 	<ul style="list-style-type: none"> Proportion of participants who achieve PASI-75 at induction phase. (For the older trials, the PASI-75 will probably not be available. We will calculate this based on the percentage reduction in PASI when this information is available)
Topical treatments for chronic plaque psoriasis (Review). 28. März 2013 (24)	<ul style="list-style-type: none"> Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 	--

Literaturverzeichnis Anhang 1

1. EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. 2015.
2. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
3. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9 Suppl 2:S1-104.
4. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(4):438-53.
5. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):137-74.
6. Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 2:2-11.
7. National Clinical Guideline Centre. Psoriasis. Assessment and management of psoriasis. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. October 2012. 2012.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Systemic biological therapy for psoriasis. 2015.
9. NHS. SCC/LCC Guidelines for the management of patients with Psoriasis 2014.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. SIGN publication no 121. 2010.
11. Kragballe K, Gniadecki R, Mork NJ, Rantanen T, Stahle M. Implementing best practice in psoriasis: a Nordic expert group consensus. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(5):547-52.
12. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchon I, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas dermo-sifiliograficas.* 2013;104(8):694-709.
13. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Archives of dermatology.* 2012;148(1):95-102.
14. Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, Morita A, Sano S, Takahashi H, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol.* 2013;40(9):683-95.

15. Youn SW, Kim BR, Lee JH, Song HJ, Choe YB, Choi JH, et al. Comparison of Treatment Goals for Moderate-to-Severe Psoriasis between Korean Dermatologists and the European Consensus Report. *Ann Dermatol.* 2015;27(2):184-9.
16. Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). *Clinical Practice Guidelines: Management of Psoriasis Vulgaris.* 2013.
17. Hamadah IR, Al Raddadi AA, Bahamdan KA, Fatani MI, Alnahdi A, Al Rakban AM, et al. Saudi practical guidelines on biologic treatment of psoriasis. *The Journal of dermatological treatment.* 2015;26(3):223-9.
18. Radulski B. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus. *Aust Nurs J.* 2013;20(10):32-5.
19. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Library* 2013;10.
20. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis. *Cochrane Library.* 2015;8.
21. da Silva C, Von Kossel K, Leszczynski M, Melnik T, Riera R. Methotrexate for psoriasis (Protocol). *Cochrane Library.* 2013(4).
22. Monson C, Silva V, Andriolo R, Kozasa E, Sabbag C, Paula C, et al. Complementary therapies for chronic plaque psoriasis (Protocol). *Cochrane Library.* 2014(7).
23. Sbidian E, Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Hughes C, Naldi L, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis (Protocol). *The Cochrane Library.* 2015(2).
24. Mason A, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3).

Anhang 2 Berechnung der Jahrestherapiekosten bei Methotrexat

A2.1. Zusatzkosten für die GKV bei Einnahme von MTX-Hexal (Tabletten)

Bezeichnung der GKV-Leistung	Behandlungsjahr	Kosten (Euro)	
		pro Patient	Subpopulation A (N=72.622)
komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten (monatlich) (EBM: 32051)	1. Behandlungsjahr:	6,00	435.732,00
	Folgejahre:	4,80	348.585,60
Messung des MTX-Blutspiegels (monatlich) (EBM: 32055)	1. Behandlungsjahr:	24,60	1.786.501,20
	Folgejahre:	24,60	1.786.501,20
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung (monatlich) (EBM: 32030)	1. Behandlungsjahr:	6,00	435.732,00
	Folgejahre:	6,00	435.732,00
Kontrolle der leberbezogenen Enzyme (GPT, GOT, AP) und Bilirubin (monatlich) (EBM: Bilirubin (Bilirubin gesamt – 32058), SGOT (32069), SGPT (32070), Gamma-GT (32071), AP (32068))	1. Behandlungsjahr:	18,75	1.361.662,50
	Folgejahre:	15,00	1.089.330,00
Messung der Nierenfunktion (z. B. Serum-Kreatinin) (monatlich) (EBM: 32463)	1. Behandlungsjahr:	145,50	10.566.501,00
	Folgejahre:	116,40	8.453.200,80
Messung von Serumalbumin (einmal vor der Therapie) (EBM: 32435)	1. Behandlungsjahr:	3,40	246.914,80
	Folgejahre:	0,00	0,00
virale Hepatitis-Serologie (einmal vor der Therapie) (EBM: HAV-Antikörper (32612), HBs-Antikörper (32617), HCV-Antikörper (32618))	1. Behandlungsjahr:	21,10	1.532.324,20
	Folgejahre:	0,00	0,00
ggf. Tuberkulose-Ausschluss		Eventualposition	Eventualposition
ggf. Thorax-Röntgen		Eventualposition	Eventualposition
Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen und Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen (monatlich), ggf. Lungenfunktionsprüfung (EBM: 24211)	1. Behandlungsjahr:	63,28	4.595.520,16
	Folgejahre:	54,24	3.939.017,28
ggf. Leberbiopsie		Eventualposition	Eventualposition

Summe MTX:	1. Behandlungsjahr:	288,63	20.960.887,86
	Folgejahre:	221,04	16.052.366,88

Abkürzungen: AP = Alkalische Phosphatase; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ggf = gegebenenfalls; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HAV = Hepatitis-A-Virus; MTX = Methotrexat.

A2.2. Arzneimittelkosten – Herleitung

	Dosis (mg)	Packungsinhalt (Anzahl Tabletten)	Preis der Packung nach Abzug aller Rabatte (Euro)	Preis pro Tablette (Euro)	benötigte Anzahl Tabletten/Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr (Euro)	Arzneimittelkosten für Subpopulation A / Jahr (Euro)
MW	20 (2x10 mg)	30 x 10 mg MTX HEXAL	37,32	1,24	102,2	126,73	9.203.240,82
untere Spanne	7,5 (1x7,5 mg)	30 x 7,5 mg MTX HEXAL	30,04	1,00	51,1	51,10	3.710.984,20
obere Spanne	30 (2x15 mg)	30 x 30mg MTX HEXAL	52,00	1,73	102,2	176,81	12.840.005,33

Abkürzungen: MG = Milligramm; MTX = Methotrexat; MW = Mittelwert.

A2.3. Arzneimittelkosten

Folgejahre	Kosten (Euro)	
	pro Patient	Subpopulation A (N=72.622)
MW (20 mg)	126,73	9.203.386,06
Untere Spanne (7,5 mg)	51,10	3.710.984,20
Obere Spanne (30 mg)	176,81	12.840.295,82

Abkürzungen: MG = Milligramm; MTX = Methotrexat; MW = Mittelwert.

A2.3. Arzneimittelkosten

Folgejahre	Kosten (Euro)	
	pro Patient	Subpopulation A (N=72.622)
MW (20 mg)	126,73	9.203.386,06
Untere Spanne (7,5 mg)	51,10	3.710.984,20
Obere Spanne (30 mg)	176,81	12.840.295,82

Abkürzungen: MG = Milligramm; MTX = Methotrexat; MW = Mittelwert.

A2.4. Gesamtkosten

Folgejahre	Kosten (Euro)	
	pro Patient	Subpopulation A (N=72.622)
MW (20 mg)	347,77	25.255.752,94
Untere Spanne (7,5 mg)	272,14	19.763.351,08
Obere Spanne (30 mg)	397,85	28.892.662,70

Abkürzungen: MG = Milligramm; MTX = Methotrexat; MW = Mittelwert.

Anhang 3

Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zu Apremilast/Otezla

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	05. Juni 2015
Stellungnahme zu	Apremilast/Otezla
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Präambel

Am 15.05.2015 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 302 (Dossierbewertung Auftrag A15-09) Apremilast – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH ist durch dieses Verfahren betroffen, da sie eine zugelassene Substanz zur Behandlung der Plaque-Psoriasis (Cosentyx®) vertreibt, welche sich momentan im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V befindet, sowie für die weitere Indikation von Apremilast, Psoriasis-Arthritis eine Indikationserweiterung bei der EMA beantragt hat.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen möchte die Novartis Pharma GmbH daher gemäß § 19 des Fünften Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zu folgendem allgemeinen Aspekt der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

1. Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Psoriasis-Patienten für die gewichtsbasierte Dosierung von Infliximab

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Psoriasis-Patienten für die gewichtsbasierte Dosierung von Infliximab (Bewertungsmodul I (Plaque-Psoriasis) und II (Psoriasis Arthritis))</p> <p>Der vom IQWiG postulierten Kritik</p> <p><i>„Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg) [18]. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten von 85 kg. Dies ist nicht nachvollziehbar. Der Mikrozensus von 2013 gibt ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg an [19].“</i></p> <p>kann von Seiten der Novartis-Pharma GmbH nicht gefolgt werden. Der pU hat in seinem Dossier plausibel dargelegt, dass eine Beobachtungsstudie des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest mit 2.556 Patienten zum 31.12.2012 gezeigt hat, dass Patienten mit Plaque-Psoriasis ein höheres durchschnittliches Körpergewicht von 85,0 kg (BMI 28,2 kg/m²) haben als die gesunde deutsche Normalbevölkerung (1).</p> <p>Die publizierten Daten aus dem PsoBest-Register werden auch durch Daten aus drei klinischen Phase-III-Studien der Novartis Pharma GmbH (FIXTURE-, ERASURE-, SCULPTURE-Studie) bestätigt, in denen das Durchschnittsgewicht zwischen 83,3 kg und 88,6 kg lag (siehe Tabelle 1; (2)). Eine Novartis-eigene Studie (epidemiologische Analyse) mit Psoriasis-Patienten (n = 3.468) zeigt außerdem, dass 57,3 % aller Studien-Teilnehmer ein Gewicht über 80 kg hatten (3).</p> <p>Der berechnete Mittelwert aus den angegebenen Studien und des PsoBest-Registers beträgt 85,5 kg. Es ist daher gerechtfertigt davon aus-</p>	

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>zugehen, dass das Durchschnittsgewicht eines Patienten mit Plaque-Psoriasis bei 85 bis 85,5 kg liegt und damit höher als die Angabe des Mikrozensus für das Körpergewicht eines durchschnittlichen Deutschen ausfällt.</p> <p>Tabelle 1: Durchschnittsgewicht von Psoriasis-Patienten aus klinischen Phasen-III-Studien</p> <table border="1" data-bbox="168 582 1052 785"> <thead> <tr> <th data-bbox="168 582 380 702">a)</th> <th data-bbox="380 582 604 702">b) ERASURE (A2302) (n = 738)</th> <th data-bbox="604 582 828 702">c) FIXTURE (A2303) (n = 1.306)</th> <th data-bbox="828 582 1052 702">d) SCULPTURE (A2304) (n = 966)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="168 702 380 785">e) Gewicht [kg]</td> <td data-bbox="380 702 604 785">88,6</td> <td data-bbox="604 702 828 785">83,3</td> <td data-bbox="828 702 1052 785">85,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Arzneimittel müssen gemäß Fachinformation verabreicht werden, ansonsten würde die Behandlung in den Off-Label-Bereich fallen. Laut Fachinformation wird Infliximab in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg) (4). Folgerichtig wird der Arzt bei der Entscheidung über die Dosierung von Infliximab das Körpergewicht seines Patienten mit Plaque-Psoriasis berücksichtigen. Da Psoriasis-Patienten - wie oben durch mehrere Quellen belegt - durchschnittlich schwerer sind als die Normalbevölkerung, fallen somit für die GKV deutlich höhere Kosten an (siehe Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Berechnung der für die GKV anfallenden Kosten auf Basis des Normalgewichts laut Mikrozensus 2013 (76,3 kg) und des Durchschnittsgewichts eines Plaque-Psoriasis-Patienten (85,5 kg)</p>	a)	b) ERASURE (A2302) (n = 738)	c) FIXTURE (A2303) (n = 1.306)	d) SCULPTURE (A2304) (n = 966)	e) Gewicht [kg]	88,6	83,3	85,2	
a)	b) ERASURE (A2302) (n = 738)	c) FIXTURE (A2303) (n = 1.306)	d) SCULPTURE (A2304) (n = 966)						
e) Gewicht [kg]	88,6	83,3	85,2						

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Körpergewicht	Benötigte Menge pro Infusion	Benötigte Anzahl von Durchstechflaschen mit 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte [gesetzliche Rabatte in €]	
76,3 kg	381,5 mg	4 Stück	3.803,73 €	3.486,16 € [1,77;263,72;51,78] a	
85,5 kg	427,5 mg	5 Stück	4.674,97 €	4.357,70 € [1,77;263,72;51,78] a	
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V und Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V					
Eine Kostenberechnung ist also nur sachgerecht und zulassungskonform, wenn berücksichtigt wird, dass das Gewicht der betreffenden Patienten über dem der Durchschnittsbevölkerung liegt und die Dosierung					

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Infliximab gemäß Fachinformation gewichtsbasiert verabreicht wird.</p> <p>Demnach bildet die Berechnung der Kosten auf Basis des Durchschnittsgewichts eines Psoriasis-Patienten nach dem Vorgehen des pU nachvollziehbar die Versorgungsrealität ab. Die Berechnung des IQWiGs auf Basis des Gewichts der Normalbevölkerung kann die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH nicht sachgerecht wiedergeben. Daher ist das vom pU angegebene Körpergewicht für die Berechnung der Kosten zur Therapie mit Infliximab zu Grunde zu legen, um die anfallenden Kosten für die GKV realitätsnah abzubilden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2014;12(1):48-57.
2. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. The New England journal of medicine. 2014;371(4):326-38.
3. Novartis Pharma GmbH. Epidemiologische Umfragen zur Psoriasis - Ergebnistabellen. 2014.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 06/2013). 2013.

5.2 Stellungnahme UCB Pharma GmbH

Datum	<< 18.September 2015>>
Stellungnahme zu	<< Secukinumab/ Cosentyx®>>
Stellungnahme von	<< UCB Pharma GmbH >>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage für die UCB Pharma SA bzw. für die UCB Pharma GmbH erteilten Zulassungen.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis und der Psoriasis-Arthritis.</p> <p>Cimzia befindet sich in der Indikation Psoriasis derzeit in der klinischen Entwicklung.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aus der IQWiG Bewertung zu Secukinumab A15-20 Abschnitt 2.6.2.4.3 Ergebnisse (Seite 38):</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Dossierbewertung A15-20 Version 1.0 Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 28.08.2015 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - 40 - daher ausschließlich Auswertungen auf Grundlage des PASI 100 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen wird. Dies bestätigt auch die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris.“</i></p> <p>In der vom IQWiG zitierten deutschen S3 Leitlinie¹ wird im Kapitel 2.8 als Therapieziel der PASI 75 angegeben, also das Erreichen</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer mindestens 75% Reduktion des Ausgangswertes. Unterstützend möchten wir auch kurz auf die europäische Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis² eingehen, in der als neues Therapieziel der PASI 90 (eine 90%ige Verbesserung des Ausgangswertes) diskutiert wird.</p> <p>Gemäß der Figure 1: <i>Treatment goal algorithm</i> der europäischen Leitlinie ist eine Therapie erfolgreich, wenn ein PASI von mindestens 75% Verbesserung erreicht wurde. Ein Nicht-Ansprechen liegt hingegen vor, wenn ein PASI 50 nicht erreicht werden konnte.</p> <p>Die beiden sich aufeinander beziehenden Leitlinien geben als Therapieziele ein PASI 75 an und diskutieren als neueres Therapieziel einen PASI 90.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Definitionen von Therapiezielen der oben zitierten Leitlinien, schlägt die UCB Pharma GmbH vor, die Endpunkte PASI 75 und 90 als patientenrelevant einzustufen und in der Bewertung einzuschließen.</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011 (online); Zugriff am 04.09.2015; URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf
2. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC (online); Zugriff 04.09.2015; verfügbar auf <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>

5.3 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	21.09.2015
Stellungnahme zu	Secukinumab / Cosentyx®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH / Health & Value Germany

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung von Studien / Endpunkten nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen durch das IQWiG</p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Bewertung, „In die Bewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen werden“ (NB, S. 9) und begründet das wie folgt: „Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine unheilbare chronische Erkrankung, die eine dauerhafte Therapie erfordert. In klinischen Studien sollte nach einer 8- bis 12-wöchigen Induktionsphase zunächst das Ansprechen auf die Therapie beurteilt werden [9]. Darauf folgend ist eine weitere Beobachtung der Patienten notwendig, um die Dauer des Ansprechens auf die Therapie beurteilen zu können. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Therapien der Plaque-Psoriasis wird daher eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Diese Einschätzung deckt sich mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörde. Sowohl in der ICH E1 Leitlinie [10] als auch in der EMA Leitlinie zur Studiendurchführung mit Psoriasis-Patienten [9] wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert.“ (NB, S. 10).</p> <p>Pfizer möchte hierzu wie folgt Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Zulassungsbehörde EMA sieht in ihrer vom IQWiG zitierten guideline (1) in der Tat vor, dass die Wirksamkeit in klinischen Studien nach einer 8 bis 12 wöchigen Therapiephase überprüft werden soll. Der Verweis auf längere Studien bezieht sich allerdings auf eine Beobachtungszeit NACH BEENDIGUNG der Therapie (also Beantwortung der Frage, wie lange die Wirkung an-	<p><u>Berücksichtigung der Studien bei Patientenpopulation A:</u></p> <p>Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studien-dauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.</p> <p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.³⁷ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p>

³⁷ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

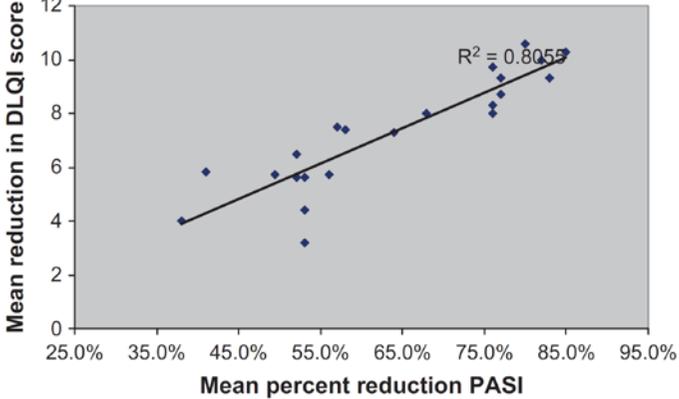
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hält): „For this purpose, evaluation of efficacy at the end of short-term treatment (8-12 weeks) and during a follow-up of 3 to 6 months after cessation of therapy is needed.” (1).Nur so lässt sich begründen, warum Secukinumab mit Studiendaten nach 16 Wochen Therapie als primärem Endpunkt eine Zulassung bei der EMA bewirken konnte.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Die vom IQWiG ebenfalls für die Studiendauer von 24 Wochen angeführte ICH-E1 guideline (2) beschreibt die Studienanforderungen für Sicherheitsaspekte und kann für die Studienanforderung von Wirksamkeitsdaten so nicht herangezogen werden. 3. Die S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris der AWMF (3) sieht ebenfalls eine Überprüfung und ggf Korrektur der Therapie nach spätestens 16 Wochen vor: „Für schnell wirkende Medikamente (z. B. Infliximab) sollte die Überprüfung des Erreichens von Therapiezielen am Ende der Induktionstherapie nach zehn Wochen, bei Medikamenten mit langsam einsetzender Wirkung (z. B. Fumarsäureester, MTX) nach 16 Wochen erfolgen“. Erst in der Erhaltungstherapie findet die Überprüfung in den auch für das Therapiemonitoring empfohlenen Intervallen, in der Regel alle acht Wochen, statt. 4. Der G-BA benennt die Wirkstoffe Infliximab, Adalimumab sowie Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab: Für <u>Adalimumab</u> liegen nach unseren Recherchen drei europäische Studien (4) (5) (6) zur Überprüfung der Wirksamkeit vor. Alle Studien verfügen lediglich über eine kontrollierte Studiendauer von 12 bis 16 Wochen; darüber hinausgehende Studienphasen sind unkontrolliert und lassen keine Wirksamkeitsaussage im klassischen Sinne mehr zu. Lediglich Asahina et al (7) beschreiben Daten über eine kontrollierte Phase von 24 Wochen. Diese 	<p><u>Berücksichtigung der Studien bei Patientenpopulation B:</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie wurde allerdings ausschließlich in Japan durchgeführt. Eine Übertragbarkeit der Studiendaten ist daher mehr als fraglich.</p> <p>Für <u>Ustekinumab</u> liegen gemäß des vom G-BA zitierten systematischen Reviews (8) sowie nach eigenen ergänzenden Recherchen sogar ausschließlich publizierte Studien einer kontrollierten Studiendauer von höchstens 12 Wochen vor – Daten der von Novartis Pharma durchgeführten Studie versus Secukinumab mit einer Studienlänge von 52 Wochen können dem G-BA bei Festlegung der zVT nach unseren Recherchen noch nicht vorgelegen haben.</p> <p>Diese Studienlage hat den GBA offensichtlich dazu bewogen, die Wirksamkeit der Substanzen als gegeben anzunehmen – ungeachtet der nach den Kriterien des IQWiG zu kurzen Studiendauer für den Nachweis der Wirksamkeit der Substanzen für Adalimumab und Ustekinumab. Aus Sicht von Pfizer ist dies eine ungleiche Behandlung der zu bewertenden Substanz im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><i>Wir schlagen aus den oben genannten Punkten vor, Studien / Endpunkte nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 16 Wochen zu berücksichtigen.</i></p>	
<p><i>Ausschließliche Berücksichtigung des PASI100 als patientenrelevante Operationalisierung des PASI durch das IQWiG</i></p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Bewertung, „In den angegebenen Quellen [des pU, um die reklamierte Patientenrelevanz dieser Endpunkte zu belegen] wurde entweder keine Korrelation zwischen PASI und der dermatologischen Lebensqualität untersucht oder es wurde maximal eine schwache Korrelation gezeigt. In Zusammenschau mit weiteren Quellen wurde deutlich, dass die Datenlage zur Korrelation zwischen</p>	<p>Die Auswertungen des Endpunktes DLQI-Responder zeigten für die gesamte Patientenpopulation B unabhängig von der Biologika-Vorbehandlung eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab gegenüber Ustekinumab</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PASI und Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heterogen ist und keine eindeutigen Aussagen erlaubt [22,23].“</p> <p>Pfizer möchte hierzu wie folgt Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die vom IQWiG herangezogene Literatur (9) beschreibt eine prospektive Studie der Studienlänge von durchschnittlich 42.5 Tagen (Median 38.5 Tagen). Es ist davon auszugehen, dass sich die Lebensqualität der Patienten erst zeitverzögert nach Besserung des klinischen Bildes verbessert und Effekte – wie von den Autoren gesucht – nach so einer kurzen Zeit nicht gefunden werden können. Die Studie ist aus Sicht von Pfizer daher nicht geeignet, die Fragestellung adäquat zu beantworten. Darüber hinaus ist es verwunderlich, dass das IQWiG eine solche Studiendauer für die Bewertung einer (fehlenden) Korrelation heranzieht, deren Studiendauer im Mittel nur ein Viertel der für die Wirksamkeitsparameter geforderten Mindest-Studiendauer entspricht.2. Matthei et al. (10) gehen in ihrem systematischen Review der Frage nach der Korrelation von PASI und dem Dermatology Life Quality Index (DLQI) nach. Dabei kommen die Autoren zu folgendem Schluss „Percentage of PASI improvement from baseline correlates with DLQI changes with an r^2 value of 0.80 from baseline through weeks 10–16“.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="190 395 869 853"> Correlation Analysis of Mean Percent Reduction in PASI vs Mean reduction in DLQI  </p> <p data-bbox="190 885 869 941"> Figure 1 Mean per cent Psoriasis Area Severity Index reduction vs. mean reduction in Dermatology Life Quality Index Score. </p> <p data-bbox="241 997 1075 1260"> Darüber hinaus zeigt Fig 1 der Originalarbeit, dass eine Reduktion des PASI um 75% (Erreichen des PASI75) einer Reduktion des DLQI von mehr als 6 Punkten entspricht. Die Therapieleitlinie der AWMF (3) gibt als Therapieziel bereits eine Reduktion der Beeinträchtigung der Lebensqualität von 5 Punkten an, sodass auch der PASI75, und damit einhergehend auch der strengere PASI90 als patientenrelevante Verbesserung anzusehen sind. </p> <p data-bbox="190 1284 1075 1378"> 3. Die vom IQWiG zitierte Studie von Torii et al (11) beschreibt gepoolte Analysen von Daten einer klinischen randomisierten Studie sowie einer offenen Studie. Beide Studien wurden aus- </p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schließlich an japanischen Patienten durchgeführt, auch hier darf die Übertragbarkeit auf den europäischen Kontext in Frage gestellt werden. Zudem wurden in die randomisierte Studie nicht ausschließlich Patienten der Zielerkrankung (Plaque Psoriasis) eingeschlossen, sondern auch Patienten mit Psoriasis Arthritis.</p> <p>4. Secukinumab ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis zugelassen. Gemäß EMA guideline (1) ist eine moderate Psoriasis definiert ab einem PASI von 10 oder mehr. Eine 75% Verbesserung entspricht daher einer Verbesserung von mindestens 7.5 Punkten. Gemäß Matthei et al.(10) wird jedoch bereits eine Verbesserung des PASI um 3.2 Punkte als minimal clinical important difference (MCID) angesehen. Gemäß der vom IQWiG in seinem Methodenpapier (12) vorgegebenem Hierarchie (siehe Methodenpapier v.4.2, Kap 8.3.3) sollte demnach die Responderdefinition gemäß validiertem minimal important difference (MID) herangezogen werden; wird als Response der PASI75 herangezogen, so ist dies sogar noch ein strengeres Kriterium als das vom IQWiG in seinem Methodenpapier selbst vorgegebene und sollte als patientenrelevant berücksichtigt werden.</p> <p><i>Auch wenn die Fragestellung bezüglich der Responsekriterien zum PASI derzeit in der Wissenschaft kontrovers diskutiert wird, empfehlen wir dennoch aufgrund der oben genannten Aspekte die Responsekriterien PASI75 und PASI90 sowie am MCID 3.2 orientierte Responderanalysen als patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen.</i></p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Committee For Medical Products For Human Use. Guideline On Clinical Investigation Of Medicinal Products Indicated For The Treatment Of Psoriasis. London: European Medicines Agency, 2004 18.11.2004. Report No.: CHMP/EWP/2454/02.
2. ICH Expert Working Group. The Extent Of Population Exposure To Assess Clinical Safety For Drugs Intended For Long-Term Treatment Of Non-Life-Threatening Conditions E1. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, 1994.
3. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2011 013/001.
4. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology*. 2007;158:558-66.
5. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):598-606.
6. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(1):106-15.
7. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *Journal of Dermatology*. 2010;37:299-310.
8. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*. 2014;170:274-303.
9. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *European Journal of Dermatology*. 2010;20(1):62-7.
10. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28:333-7.
11. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: An analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *Journal of Dermatology*. 2012;39:253-9.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015 Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; [cited 2015 September]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

5.4 Stellungnahme Dr. Strömer Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD)

Datum	<< 17.09.2015 >>
Stellungnahme zu	Secukinumab
Stellungnahme von	<i>Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen BVDD</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BVDD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Head-to-head Studie gegen Ustekinumab zeigt, dass Secukinumab bei gleicher Verträglichkeit signifikant überlegen ist. Auch erste eigene Erfahrungen mit dem Medikament überzeugen, besonders auch wegen des schnellen Wirkungseintritts, Arzt und Patient.</p> <p>Für die Versorgung unserer high-need Psoriasis-Patienten ist deshalb das Präparat als Therapieoption äußerst wünschenswert.</p> <p>Eine Preiskalkulation, die bei fehlendem Zusatznutzen in der first-line sowie in der second-line Anwendung durch Vergleich mit Fumaderm oder Mtx im kalkulierten Ergebnis zu Preisen führt, die deutlich unter den bisher im Handel befindlichen Biologica liegen, birgt die Gefahr, dass das Medikament vom deutschen Markt genommen wird. Dies wäre für unsere Patienten ein herber Rückschlag in der Versorgung.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Der geforderte direkte Vergleich ausschließlich mit Fumaderm zur Beurteilung eines Zusatznutzens in der first-line Zulassung, würde auch jetzt schon ein fatales Signal für weitere, derzeit bereits in das Zulassungsverfahren eingetretene Firmen bedeuten, deren Studien gegen Mtx laufen. Auch hier könnte der dadurch bereits jetzt absehbare fehlende nachgewiesene Zusatznutzen zu unternehmerischen Entscheidungen führen, die die Versorgung unserer Patienten schwächen würde.</p> <p>Die mittlerweile langjährigen Erfahrungen im Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fumaderm und Biologica lassen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien für die Patientenpopulation A wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkompator Placebo durchgeführt.</p> <p>Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studien-dauer für den randomisierten Ver-</p>

Stellungnehmer: BVDD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für den Anwender keinen Zweifel an der Überlegenheit der Biologica mehr zu. Wissenschaftler wie in Praxis tätige Anwender haben deshalb keinen Zweifel am Ergebnis einer Studie, die die beiden Optionen direkt vergleicht. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind dazu zu eklatant. Die Forderung einer derartigen Studie ist aus methodischer Sicht nachvollziehbar. Auch die Schlussfolgerung, dass bei Fehlen einer solchen Studie ein Zusatznutzen auf dem Forderungsstand der Wissenschaft nicht nachgewiesen ist, ist nachvollziehbar. Dennoch besteht unter Berücksichtigung der empirischen und versorgerischen Situation in dieser Frage bei den Behandlern längst Konsens.</p>	<p>gleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.</p> <p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.³⁸ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p> <p>Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie auf der Methothrexat-Seite (CHAMPION) aufgrund ihres direkten Vergleiches von Methotrexat gegenüber Placebo, die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie unter Berücksichtigung von Methotrexat als auch Fumarsäureestern, Ciclosporin und Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB) adäquat umgesetzt wurde. Methotrexat kann zwar für einen Teil der Patienten die optimal gewählte Therapieoption sein, aber es ist nicht sichergestellt ob auch andere Therapieauswahlmöglichkeiten in Frage gekommen wären.</p>

³⁸ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Stellungnehmer: BVDD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend lassen sich aus dem vorgelegten indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufweisen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ist damit nicht belegt.</p>
<p>Der Einsatz des Medikaments als first-line wird derzeit in der Fachärzteschaft sehr zurückhaltend gesehen, weil der Behandler trotz Zulassung aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots auch jetzt schon zunächst zu deutlich günstigeren Alternativen greift. Der Einsatz im first-line-Bereich wird sich also auf Einzelfälle beschränken.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BVDD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Als Behandlungsziel ist seit Einführung der Biologica eine Verbesserung der Hautveränderungen von 50% (PASI50-Reduktion) relevant. Mit Zulassung besser wirksamer und neuerer Biologica ist der Anspruch auf eine Verbesserung von 75% gestiegen. Erst seit wenigen Jahren sind in Studien aufgrund der sehr leistungsfähigen Medikamente Angaben zu einer Reduktion der Hautveränderungen von 90% in mengenmäßig relevanten Patientengruppen zu finden. Sowohl für die Versorgung als auch nach unserer Leitlinie sind bis heute diese Werte versorgungsrelevant. Deshalb sollten diese Ergebnisse auch für die Beantwortung der Frage eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Insbesondere der schnelle Wirkeintritt stellt für die Patienten einen zusätzlichen Nutzen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zielparame-ter für den Vergleich Ustekinumab/Secukinumab sollten PASI 75-Reduktion und PASI 90 Reduktion sein. Ggf. auch der schnellere Wirkungseintritt</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: BVDD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Folgt man der Argumentation des IQWiG, dass der einzige für den Patienten relevante Nutzen eine vollständige Abheilung darstellt, so müsste man in der Versorgung auch für alle Patienten, die unter Therapie lediglich eine Abheilung von 50, 75 oder 90% ihrer Hauterscheinungen erzielen, höhere Anstrengungen unternehmen. Dies führt natürlich auch zu einem deutlich höheren Verbrauch an finanziellen Ressourcen.</p> <p>Die Überlegungen des IQWiG mögen aus wissenschaftlich theoretischer Sicht nachvollziehbar sein. Unter versorgerischen Aspekten erscheinen sie jedoch nicht relevant und vor allen für das System nicht behaltbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Beibehaltung der derzeit in der Leitlinie formulierten Therapieziele von PASI 75-Reduktion, im günstigsten Fall PASI 90 Reduktion.</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>
	<p>Anmerkung: Der einzige Zielparameter der Vergleichsstudie Ustekinumab/Secukinumab, der keine Signifikanz zeigte, ist der Vergleich der PASI 100-Werte. Würde man zur Bestimmung der Signifikanz ein anderes statistisches Verfahren heranziehen, kommt man bereits auf signifikante Ergebnisse (zB. OR der RD) Der p-Wert beträgt beim relative risk 0,051. Dies bedeutet nach meiner Kenntnis nichts anderes, als dass die Signifikanz des einzig vom IQWiG</p>	<p>Für die Patienten der Patientenpopulation B (bestehend aus Teilpopulation B1 mit Biologika-Vorbehandlung und Teilpopulation B2 ohne Biologika-Vorbehandlung) findet sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein signifikanter Vorteil zugunsten des Secukinumab-Arms, der in einem geringen Zusatznutzen resultiert. Die Auswertungen des Endpunktes DLQI-Responder zeigten für die gesamte Patientenpopulation B unab-</p>

Stellungnehmer: BVDD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anerkannten Parameters um ein Tausenstel verfehlt wurde. Oder anders ausgedrückt: Die Wahrscheinlichkeit, dass das beobachtete Ereignis zufällig und eben nicht durch die Intervention bedingt war, liegt bei 5,1%, gefordert sind aber 5%. Im Ergebnis führt dies zu einer Ablehnung des Zusatznutzens. Formal wieder korrekt, aber ein seidener Faden, der unter Ausblendung aller anderen signifikanten und hochsignifikanten Ergebnisse der Studie bei PASI75, PASI90, Wirkeintritt und DLQI zu einer Negierung des Zusatznutzens führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung aller in der Studie definierten Endpunkte.</p>	<p>hängig von der Biologika-Vorbehandlung eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab gegenüber Ustekinumab. Dieser Lebensqualitätsvorteil wird insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere und des chronischen rezidivierenden Verlaufs der Erkrankung „Plaque-Psoriasis“ positiv bewertet.</p> <p>Aus den signifikanten Vorteilen bei den Morbiditätseindpunkten Remission (PASI 100) und Response (PASI 75, bzw. PASI 90), welche die Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung abbilden, ergibt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Secukinumab. Die Response gemessen mit Hilfe des PASI 75 sowie PASI 90 zeigt eine deutliche Verbesserung zugunsten des Secukinumab-Arms. Auch bei dem kumulativen Anteil der Patienten, die im Studienverlauf das Ereignis PASI 75 oder 90 beziehungsweise eine Remission (PASI 100) erreicht hatten, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Secukinumab.</p> <p>Für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung liegt eine konstante Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika vor, so dass ausschließlich für Teilpopulation B1 (Patienten mit Biologika-Vorbehandlung) hinsichtlich der Verbesserung der Symptome Juckreiz, Schmerzen und Schuppung ein signifikanter sowie auch relevanter Vorteil zugunsten von Secukinumab vorliegt, welcher in einem nicht quantifizierbarer Zusatznutzen re-</p>

Stellungnehmer: BVDD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>sultiert.</p> <p>Zusammenfassend zeigt die Bewertung der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich positive Effekte, unterstützend dazu ergeben sich keine Nachteile von Secukinumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen für Teilpopulation B1 (mit Biologika-Vorbehandlung) als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p>Für Teilpopulation B2 (ohne Biologika-Vorbehandlung) lässt sich aufgrund der positiven Effekte beim Morbiditätsendpunkt PASI und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Für Patienten der Teilpopulation B2 werden die Effekte von Secukinumab deshalb in der Gesamtschau als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.</p>

Stellungnehmer: BVDD

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

5.5 Stellungnahme Prof. Dr. med. Kristian Johannes Reich

Datum	17. September 2015
Stellungnahme zu	Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab in der second-line Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
Stellungnahme von	<i>Professor Dr. med. Kristian Dieter Johannes Reich</i> Geschäftsführender Partner des DERMATOLOGIKUM HAMBURG Medical Director SCIderm Forschungsinstitut Ko-Autor der Deutschen und der Europäischen Psoriasis-Leitlinien Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Psoriasis-Registers PsoBest Mitglied der Deutschen, der Europäischen und der Amerikanischen Dermatologenvereinigungen (DDG, EADV, AAD) Gewinner des Herxheimer Forschungspreises der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie Vorstandsmitglied der Alfred-Macchionini-Stiftung, der Pro-Derma-Stiftung und der Stiftung Dermatologikum Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kristian Reich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln sollen direkte Vergleichsstudien heran gezogen werden. Um einen möglichen Zusatznutzen von Secukinumab über Ustekinumab zu ermitteln, wurde die direkte Vergleichsstudie CLEAR durchgeführt.</p> <p>Dabei wurde Patienten, ausgewählt gemäß des geltenden Labels für Secukinumab (first-line) und damit Kandidaten für eine systemische Psoriasis-Therapie entweder Ustekinumab oder Secukinumab verabreicht.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die PASI90-Antwort an Woche 16 (d.h. eine mindestens 90%ige Verbesserung des Ausgangsbefundes). Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) hat bei der Bewertung der Studie keinen Zusatznutzen feststellen können und begründet dies damit, dass bei der PASI100-Antwort an Woche 24 keine signifikante Überlegenheit in der Subgruppe der Patienten nachgewiesen worden sei, die das Label für Stelara® erfüllen (second-line).</p> <p>Hierzu ist folgendes festzustellen.</p> <p>1. Die statistische Planung der Studie beruht auf dem Gesamtkollektiv und einer PASI90-Antwort an Woche 16. Die Studie ist nicht dafür gepowert gewesen, einen anderen Parameter, nämlich PASI100, in nur einer Subgruppe der Patienten zu einem anderen Zeitpunkt, nämlich Woche 24, mit statistischer Signifikanz zu belegen.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kristian Reich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Warum Woche 24 ein sinnvollerer Zeitpunkt für die Auswertung der Reduktion einer chronischen Krankheit darstellen soll als Woche 16 ist nicht nachvollziehbar. Man kann immerhin behaupten, dass das Vergleichspräparat Ustekinumab seine volle Wirksamkeit auf der Basis der für dieses Präparat durchgeführten Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien zwischen Woche 22 und Woche 24, aber nicht an Woche 16 erreicht (Referenz 1 und 2). Man kann weiterhin der Ansicht sein, dass für den Vergleich nur die Population an Patienten herangezogen werden sollte, die gemäß des derzeitigen Labels von Ustekinumab mit diesem Präparat behandeln werden dürfen (second-line), auch wenn Secukinumab ein anderes Label hat, nämlich eines, dass die hier tatsächlich eingeschlossenen Patienten umfasst (first-line).</p> <p>3. Abzulehnen ist aber die Auffassung des IQWiG, dass eine vollständige Remission (PASI100) ein sinnvolles oder auch nur relevantes Zielkriterium sei. Der entsprechende Verweis auf die Aussage in der Leitlinie ist nicht relevant und beruht offensichtlich auf einem Missverständnis. Als Autor dieses Abschnitts der Leitlinie stelle ich fest, dass der entsprechende Satz nicht auf die Frage derzeit praktisch relevanter Therapieziele abzielt, sondern lediglich zum Ausdruck bringen soll, dass jedes ärztliche Tun bei jeder Erkrankung <i>grundsätzlich</i> auf Heilung bzw. Voll-</p>	<p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.³⁹ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet</p>

³⁹ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kristian Reich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>remission ausgerichtet sein sollte (Referenz 3). Wie dann weiter ausgeführt wird, ist das tatsächlich praktisch relevante Therapieziel derzeit PASI75, d.h. eine mindestens 75%ige Reduktion der Hautveränderungen.</p> <p>Zwei Gründe führen dazu, dass derzeit über eine Anhebung des Therapieziels auf PASI90 diskutiert wird (Referenz 4), wie es auch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) in ihrem entsprechenden Dossier vorschlägt:</p> <p>1) mit den neuen Präparaten wie Secukinumab wird dieses Ziel erstmals realistisch, da bis zu 70% der Patienten diese Ansprechrage erreichen.</p> <p>2) die Patientenzufriedenheit, gemessen als %DLQI 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung (mehr) durch die Psoriasis) ist bei PASI90 deutlich (ca. 15% bis 20%) höher als bei PASI75.</p> <p>Dagegen gibt es gute Gründe, dass PASI100 kein valider und derzeit sinnvoller Parameter in der Beurteilung der Effektivität einer Psoriasis-therapie sein kann:</p> <p>1) Es ist nicht definiert, ob zum Beispiel das Vorhandensein einzelner minimaler Veränderungen wie Tüpfelnägel oder Restherde an wenig sichtbaren Arealen wie der Kopfhaut oder dem Genitalbereich, bei der Beurteilung berücksichtigt werden oder nicht.</p> <p>2) Es gibt aus dem deutschen Patientenregister große Datensätze, die</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kristian Reich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eindeutig zeigen, dass die Patientenzufriedenheit, wiederum gemessen als Prozentsatz der Patienten die einen DLQI von 0 oder 1 erreichen, zwar zwischen einer PASI75- und einer PASI90-Antwort deutlich unterschiedlich, aber zwischen einer PASI90- und einer PASI100-Antwort in etwa identisch ist. D.h. PASI100 bringt gegenüber PASI90 KEINEN größeren Nutzen für den Patienten.</p> <p>3) Da selbst mit den derzeit wirksamsten Präparaten weniger als die Hälfte der Patienten eine PASI100-Antwort erreichen, kommt dieser Parameter auch nicht als Therapieziel im technischen Sinn in Frage. Therapieziel bedeutet nämlich, dass die Behandlung intensiviert oder umgestellt werden muss, wenn das Therapieziel nicht erreicht wird. Das würde bedeuten, dass bei Therapieziel PASI100 nach kurzer Zeit selbst bei den wirksamsten Präparaten die Mehrzahl der Patienten auf andere Therapien umgestellt werden müssten und mittelfristig KEINE Behandlungsoptionen mehr zur Verfügung stünden.</p> <p>Insofern ist als derzeit bestmöglicher Vergleichsparameter eine PASI90-Antwort aber keinesfalls PASI100-Antwort heranzuziehen. Da nach 24 Wochen signifikant mehr Patienten eine PASI90-Antwort mit Secukinumab erreichten als mit Ustekinumab, auch in dem Kollektiv, dass nach Zulassung mit Ustekinumab behandelt werden kann, ist Secukinumab gegenüber Ustekinumab eine überlegene Wirksamkeit eindeutig zu bescheinigen.</p> <p>Zusätzlich zu einer Verbesserung der Hautveränderungen wird eine</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kristian Reich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung der Lebensqualität gefordert. Hierbei ist zu beachten, dass es zwar keine Korrelation zwischen einem absoluten PASI-Wert und einem absoluten DLQI-Wert bei Therapiebeginn gibt, dass aber die Reduktion des PASI ausgezeichnet mit der Verbesserung der Lebensqualität gemessen als Reduktion des DLQI korreliert. Wie oben dargestellt, lässt sich zum Beispiel klar zeigen, dass mehr Patienten mit PASI90-Antwort einen DLQI von 0 oder 1 erreichen als Patienten mit PASI75-Antwort. Das heißt, es ist zu erwarten, dass die Substanz, die zu einer höheren PASI90-Antwort führt auch zu einer größeren Verbesserung der Lebensqualität führt. Da das Protokoll nicht auf eine Auswertung in Woche 24 ausgelegt war, wurde zu diesem Zeitpunkt der DLQI nicht erhoben. Hier ist es als absolut ausreichend anzusehen, wenn der Prozentsatz an Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreichen zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. Woche 28, erfasst werden.</p>	<p>berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle relevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagewahrscheinlichkeit für die Patientengruppe B als Hinweis eingestuft.</p>

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)
	<p>Zusammenfassend kann die Beurteilung des IQWiG nicht standhalten, weil mit PASI100 der falsche Auswerteparameter zur Beurteilung herangezogen wurde. Außerdem müssen DLQI-Werte von anderen Zeitpunkten als Woche 24 bewertet werden. Nach vernünftiger wissenschaftlicher Beurteilung der Vergleichsstudie muss ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab anerkannt werden da deutlich und signifikant mehr Patienten der relevanten Subgruppe PASI90 und einen DLQI von 0 oder 1 erreichen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im vorherigen Verlauf der Stellungnahme.</p>

Literaturverzeichnis

1. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. Lancet. 2008 May 17;371(9625):1665-74
2. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; PHOENIX 2 study investigators. Lancet. 2008 May 17;371(9625):1675-84
3. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Müller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft; Berufsverband Deutscher Dermatologen. Arch Dermatol Res. 2012 Mar;304(2):87-113
4. Puig L. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8

5.6 Stellungnahme PD Dr. med. Alexander Nast Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Datum	<< 21.September.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Secukinumab/Consentyx >>
Stellungnahme von	<p><<PD Dr. Alexander Nast, Deutsche Dermatologische Gesellschaft>></p> <p><i>Facharzt für Dermatologie, Leiter der Abteilung für evidenzbasierte Medizin (dEBM) an der Klinik für Dermatologie - Charité-Universitätsmedizin Berlin, Vorsitzender der Kommission für Qualitätssicherung und Leitlinienbeauftragter der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Koordinator der Deutschen Psoriasisleitliniengruppe und Erstautor der Deutschen Psoriasisleitlinie, AWMF-Leitlinienberater, Vorsitzender der Leitlinienkommission des European Dermatology Forum</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Alexander Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Bewertung zu Fragestellung A weicht die Einschätzung der erforderlichen Therapiedauer für die Wirksamkeitsbeurteilung (IQWiG Nutzenbewertung 2.3.1) von den in der Deutschen Psoriasisleitlinie [1] empfohlenen Zeiträumen ab. Die IQWiG Nutzenbewertung verlangt eine Studienvergleichsdauer von 24 Wochen, die deutsche Psoriasisleitlinie benennt hierfür maximal 16 Wochen (vgl. Dt. Pso LL Seite 7)[1].</p> <p>In den vom IQWiG zur Empfehlung der Bewertung der Wirksamkeit "nach 24 Wochen" zitierten Referenzen 9) und 10) findet sich keine Nennung der Zeitspanne von 24 zur Wirksamkeitsbeurteilung. Ref. 9 benennt 8 bis 12 Wochen, sowie wenigstens eine Studie über weitere 2 Monate, somit 16-20 Wochen. Ref. 10 bezieht sich auf „Safety Assessment“ und kann daher für den in diesem Zusammenhang behandelten Aspekt der Wirksamkeit nicht herangezogen werden.</p>	<p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.⁴⁰ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesund-</p>

⁴⁰ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Stellungnehmer: PD Dr. med. Alexander Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Reduktion des erforderlichen Zeitintervalls zur Beurteilung der Wirksamkeit auf 16 Wochen.</p> <p>Korrektur der Referenzen.</p>	<p>heitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle relevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagewahrscheinlichkeit für die Patientenspopulation B als Hinweis eingestuft.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die PASI 75 und PASI 90 werden als relevante Studienendpunkte durch die Deutsche Psoriasis-Leitlinie, die EMA Guideline [2] die NICE Guidance [3], die Europäische Psoriasis-Leitlinie [4, 5]) und den europäischen Expertenkonsensus [6] unterstützt. PASI 100 wird in keinem dieser Dokumente als relevanter Endpunkt erwähnt.</p> <p>Die Aussage in der Deutschen Psoriasis-Leitlinie in Kapitel 2.8 auf Seite 7 „Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit“ [1] ist nicht als Aussage gegen die Relevanz von PASI 75 und PASI 90 aus Studienendpunkte zu werten.</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Alexander Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die European Medical Agency (EMA) benennt in ihrer "GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS" unter der Überschrift "Clinically relevant response – definition of responder" auf Seite 8 PASI 90 Ergebnisse als bestmögliche Evidenz zur Wirksamkeit (In general, the best evidence of efficacy is the percentage of patients who achieve the result of "clear or almost clear" (PASI>90%) on treatment).[2]</p> <p>Die Deutsche Leitlinie, welche unter Mitarbeit von Patientenvertretern des deutschen Psoriasisbundes erstellt und verabschiedet wurde, definiert PASI 75 als relevantes Therapieziel [1, 7].</p> <p>Die Europäische Leitlinie, in der entsprechend der GRADE Methodik die Endpunkte nach Wichtigkeit von den Experten und Patientenvertretern bewertet wurden, ist PASI 75 für die Induktionstherapie und für die Erhaltungstherapie als „critical“ eingestuft worden, PASI 90 in der Induktionstherapie als „important“ und in der Erhaltungstherapie als „critical“. [4, 5].</p> <p>Ein europäischer Konsensus zu Therapiezielen hat PASI 75 als relevanten Endpunkt definiert [6].</p> <p>In einer prospektiven Kohortenstudie von Schäfer et al. bezeichneten bereits bei einem PASI 75 Ansprechen 84.6% der Patienten ihren erreichten Hautzustand als „completely or predominantly suf-</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Alexander Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ficient“ und 92.3% bezeichneten ihre „expectations“ als „completely or predominantly met“. [8].</p> <p>Im internationalen Vergleich weicht die Einschätzung des IQWiGs zum PASI 75 von der Einschätzung von NICE ab [3].</p> <p>In der Bewertung der NICE technology appraisal guidance [TA350] (Publikationsdatum: Juli 2015) wird ein PASI 75 Ansprechen als relevant erachtet:</p> <p>An adequate response is defined as either</p> <ul style="list-style-type: none"> • „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 the DLQI score from when treatment started. <p>Auch aus Sicht des Klinikers kann ich bei meinen Patienten bereits eine Zufriedenheit beim Erreichen eines PASI 75 und vor allem beim Erreichen eines PASI 90 bestätigen. Insbesondere gilt dies in der hier betroffenen Gruppe von non-Respondern gegenüber konventionellen Therapien, die auf Grund des bisherigen Nicht-Ansprechens auf Standard Therapie bei einer Second Line Therapie bereits bei einer 75 % Besserung zufrieden sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme von PASI 75 und PASI 90 in die Bewertung des Nutzens</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Alexander Nast

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

Literaturverzeichnis

- [1] Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2011;9 Suppl 2; S1-104.
- [2] European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. 2004.
- [3] National Institute for Health and Care Excellence Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (NICE technology appraisal guidance [TA350]). 2015.
- [4] Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. 2015.
- [5] Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. 2015.
- [6] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011;303; 1-10.
- [7] Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Erdmann R, Sporbeck B, Rzany B. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2011;9 Suppl 2; e64-84.
- [8] Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol. 2010;20; 62-67.

5.7 Stellungnahme Biogen GmbH

Datum	22.9.2015
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen 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 52 Z 15ff	<p>3.2.2 Verbrauch</p> <p>„Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,5kg. Der Mikrozensus von 2013 gibt jedoch ein Durchschnittsgewicht von 76,3kg an.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Angemerkt wurde vom IQWiG, dass der pU mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,5kg ausgeht bei der Berechnung der Therapiekosten für Ciclosporin und Infliximab, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden. Das IQWiG nennt den Mikrozensus von 2013 als Quelle für ein Durchschnittsgewicht von 76,3kg [1]. Dieses Durchschnittsgewicht entspricht jedoch nicht dem Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten. Sowohl ältere als auch neuere Studien zeigen, dass ein höheres Körpergewicht, gemessen als Body-Mass-Index (BMI), mit einem erhöhten Risiko für Psoriasis verbunden ist [2]. Der BMI berücksichtigt den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Körpergröße.</p> <p>Deutsche versorgungswissenschaftliche Beobachtungsstudien (PsoHealth2, PsoHealth3 und PsoReal) ermitteln sowohl einen</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁴¹, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

⁴¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gewichtsdurchschnitt von 85 kg (BMI = 28,2 kg/m²), als auch ein erhöhtes Auftreten von Adipositas bei Psoriasis-Patienten.</p> <p>Ziel der Beobachtungsstudien war die Erfassung von Basisdaten zur Versorgung der Psoriasis vulgaris unter Routinebedingungen durch Hautarztpraxen und dermatologische Klinikambulanzen in Deutschland. Dies wurde durchgeführt mit Hilfe von Arzt- und Patientenfragebögen im Rahmen einer einmaligen Erhebung (Querschnittsstudien). Die folgende Tabelle zeigt den signifikant höheren Anteil der Psoriasis-Patienten mit Adipositas im Vergleich zu einer Population mit Neurodermitis (AtopicHealth) [3]. Die Atopic Health-Studie ist eine Beobachtungsstudie zur Generierung erster Basisdaten zu Versorgungsqualität, Versorgungsbedarf und leitliniengerechter Versorgung von Neurodermitis aus medizinischer Sicht sowie aus Patientensicht in Deutschland [3-5].</p> <p>Tabelle 1 Körpergewicht nach Kategorien [3]</p>	

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)																																																														
	<table border="1" data-bbox="315 549 1133 762"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">PsoHealth³</th> <th colspan="2">PsoHealth²</th> <th colspan="2">PsoReal</th> <th colspan="2">AtopicHealth</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Untergewicht*</td> <td>16</td> <td>1,3</td> <td>40</td> <td>2,0</td> <td>41</td> <td>1,7</td> <td>75</td> <td>4,8</td> </tr> <tr> <td>Normalgewicht*</td> <td>332</td> <td>27,3</td> <td>595</td> <td>30,4</td> <td>767</td> <td>32,2</td> <td>778</td> <td>49,3</td> </tr> <tr> <td>Übergewicht*</td> <td>497</td> <td>40,8</td> <td>917</td> <td>46,9</td> <td>1093</td> <td>45,8</td> <td>551</td> <td>34,9</td> </tr> <tr> <td>Adipositas*</td> <td>336</td> <td>27,6</td> <td>371</td> <td>19,0</td> <td>459</td> <td>19,2</td> <td>161</td> <td>10,2</td> </tr> <tr> <td>Starke Adipositas</td> <td>37</td> <td>3,0</td> <td>33</td> <td>1,7</td> <td>25</td> <td>1,0</td> <td>12</td> <td>0,8</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 767 1133 826">* Untergewicht: Männer: BMI < 20kg/m²; Frauen: BMI < 19kg/m² / Normalgewicht: Männer: BMI 20-25 kg/m²; Frauen: BMI 19-24 kg/m² / Übergewicht: Männer: BMI > 30-40 kg/m²; Frauen: BMI > 24-30 kg/m² / Adipositas: BMI > 30-40 kg/m² / starke Adipositas: BMI > 40kg/m²)</p> <p data-bbox="273 884 1155 1050">Auch Hensler et al. haben festgestellt, dass bei Patienten mit Psoriasis eine hohe Korrelation sowohl zu Übergewicht, als auch zu Diabetes, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz besteht. Übergewicht betrifft doppelt so viele Psoriasis-Patienten im Vergleich zu gesunden Mitmenschen [6].</p> <p data-bbox="273 1070 1155 1337">Um den Versorgungsalltag real abzubilden, ist die Berechnung der notwendigen Dosis für Ciclosporin und Infliximab zur Behandlung von Psoriasis-Patienten anhand eines Körpergewichtes von 85 kg unter Berücksichtigung der oben genannten Studien- und Analyseergebnisse angemessen und notwendig. Eine Berechnung anhand der vom IQWiG vorgeschlagenen 76,3 kg laut Mikrozensus würde eine Unterschätzung der tatsächlichen Kosten für Cyclosporin oder Infliximab verursachen.</p> <p data-bbox="273 1353 663 1385">Vorgeschlagene Änderung:</p>		PsoHealth ³		PsoHealth ²		PsoReal		AtopicHealth		n	%	n	%	n	%	n	%	Untergewicht*	16	1,3	40	2,0	41	1,7	75	4,8	Normalgewicht*	332	27,3	595	30,4	767	32,2	778	49,3	Übergewicht*	497	40,8	917	46,9	1093	45,8	551	34,9	Adipositas*	336	27,6	371	19,0	459	19,2	161	10,2	Starke Adipositas	37	3,0	33	1,7	25	1,0	12	0,8	
	PsoHealth ³		PsoHealth ²		PsoReal		AtopicHealth																																																									
	n	%	n	%	n	%	n	%																																																								
Untergewicht*	16	1,3	40	2,0	41	1,7	75	4,8																																																								
Normalgewicht*	332	27,3	595	30,4	767	32,2	778	49,3																																																								
Übergewicht*	497	40,8	917	46,9	1093	45,8	551	34,9																																																								
Adipositas*	336	27,6	371	19,0	459	19,2	161	10,2																																																								
Starke Adipositas	37	3,0	33	1,7	25	1,0	12	0,8																																																								

Stellungnehmer: Biogen 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)
	Akzeptanz der Kosten-Berechnung für Ciclosporin und Infliximab zur Behandlung der Plaque Psoriasis-Patienten anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von 85 kg.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
S 53 Z 9ff	<p>3.2.3 Kosten</p> <p>„Seit dem Ablauf des Patentschutzes für Remicade am 15.02.2015 stehen für den Wirkstoff Infliximab 2 Biosimilars zur Verfügung.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG erwähnt für die Kostenberechnung des pU, dass für den Wirkstoff Infliximab zwei Biosimilars zur Verfügung stehen: Remsima und Inflectra (17 198,74 €), und dass diese gegen das Referenzarzneimittel austauschbar wären (nach § 129 Absatz 2 SGB V) [7].</p> <p>„Beide Biosimilars stehen in der aktuellen Version der Anlage 1 zu § 4 Absatz 1 Buchstabe a) des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung und sind somit gegen das Referenzarzneimittel, das sogenannte Originatorprodukt, austauschbar.“</p> <p>Entgegen der Interpretation des IQWiG ist im Rahmenvertrag selbst die Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln wie folgt geregelt (Rahmenvertrag §4 (1) a Satz2):</p>	Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt, so dass bei Wirkstoffen, welche auch als Biosimilars erhältlich sind, ausschließlich diese als wirtschaftlichere Variante dargestellt werden.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>„Wirkstoffgleich sind auch biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden; die Verpflichtung der Apotheke zur Berücksichtigung dieser Arzneimittel bei der Auswahl besteht für in Anlage 1 in der jeweils gültigen Fassung als untereinander wirkstoffgleich aufgeführte Arzneimittel.“</p> <p>Das bedeutet, nur die in Anlage 1 explizit gelisteten Arzneimittel sind gegeneinander austauschbar. Für Infliximab bedeutet dies, dass die Biosimilars zwar gegen einander jedoch keines von beiden gegen das Original austauschbar ist.</p> <p>Tabelle 2 Austauschbare Arzneimittel [8]</p> <table border="1" data-bbox="282 1091 1106 1294"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Austauschbare Arzneimittel</th> <th>Anzuwenden ab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infliximab</td> <td>Inflectra Remsima</td> <td>01.06.2015</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Wirkstoff	Austauschbare Arzneimittel	Anzuwenden ab	Infliximab	Inflectra Remsima	01.06.2015	
Wirkstoff	Austauschbare Arzneimittel	Anzuwenden ab						
Infliximab	Inflectra Remsima	01.06.2015						

Stellungnehmer: Biogen 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)
	Akzeptanz der Kostenberechnung für Infliximab zur Behandlung der Plaque Psoriasis Patienten.	

Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt, *Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit*. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 11.09.2015]. 2014.
2. Robert Koch-Institut (RKI), *Schuppenflechte. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/schuppenflechte_inhalt.html [Zugriff: 11.09.2015]. 2001.
3. Jacobi, A., *Wo steht die Psoriasis – neue Daten der PsoHealth3-Studie*. . 48. DDG-Tagung in Berlin., 2015.
4. Jacobi, A., et al., *Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3*. *Dermatology*, 2015. 231(3): p. 231-8.
5. Augustin, M., et al. *PsoHealth3 - Studie zur Versorgungssituation der Psoriasis vulgaris in Deutschland. Abschlussbericht PsoHealth 3*. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2015. http://www.uke.de/institute/ivdp/index_29407.php [Zugriff: 11.09.2015].

6. Henseler, T. and E. Christophers, *Disease concomitance in psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 1995. 32(6): p. 982-6.
7. GKV Spitzenverbund, *Änderungsvereinbarung zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V § 4 Absatz 1, Anlage 1 in der Fassung vom 15.06.2012 [online]*. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/20150530_AM_Aenderungvereinbarung_Anlage_1_RV129SGBV.pdf [Zugriff: 11.09.2015]. 2015.
8. Deutsches Apothekenportal (DAP), *Austausch von Biologicals nach Anlage 1 des Rahmenvertrages (gültig seit 01.06.2015)*. <http://www.deutschesapothekenportal.de/austausch-biologicals.html> [Zugriff: 11.09.2015]. 2015.

5.8 Stellungnahme Almirall Hermal GmbH

Datum	21. September 2015
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht überwiegend aus Wirkstoffen, die für das Anwendungsgebiet von Secukinumab nicht zugelassen sind.</p> <p>Das Anwendungsgebiet für Secukinumab lautet: „Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit <i>mittelschwerer bis schwerer</i> Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“ [1]</p> <p>Das vom G-BA definierte Teilanwendungsgebiet A von Secukinumab lautet: „Erwachsene Patienten mit <i>mittelschwerer bis schwerer</i> Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“ [2]</p> <p>Hier legte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest: „Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)“ [2] <p>Die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat sind für das betrachtete</p>	<p>Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UVB-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen für die Patientengruppe ohne bisherige konventionelle systemische Therapie dar. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht. Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Cic-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilanwendungsgebiet A nicht zugelassen.</p> <p>Der Wirkstoff <u>Ciclosporin</u> ist für folgende Indikation zugelassen: <i>„Schwerste therapieresistente Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.“</i></p> <p>Der Wortlaut des Anwendungsgebietes von Ciclosporin ist in den vom G-BA veröffentlichten Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Secukinumab zitiert, in denen auf Seite 2 das Anwendungsgebiet von Ciclosporin (Sandimmun®) wiedergegeben ist [3].</p> <p>Der Wirkstoff <u>Methotrexat</u> (oral)⁴² ist für folgende Indikation zugelassen: <i>„Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica“</i> [6]</p> <p>Der Wortlaut des Anwendungsgebietes ergibt sich aus dem vom Bundesinstitut für Arzneimittel veröffentlichten Referenztext (Mus-</p>	<p>losporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) als zweckmäßige Vergleichstherapien zur Ausgestaltung einer patientenindividuellen optimierten Standardtherapie bestimmt.</p> <p>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. Die Auswahl der Therapie hat nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Komorbiditäten der Patienten, des Schweregrades der Erkrankung und Nebenwirkungen der Arzneimittel zu erfolgen.</p>

⁴² Die Methotrexat-Lösungen zur Injektion/Infusion besitzen laut Muster- bzw. Referenztext keine Zulassung in der Indikation Psoriasis [4, 5].

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tertext) zu Methotrexat (BfArM, Mustertext Nr. 2105603).</p> <p>Liegt ein Referenztext für einen Wirkstoff vor, so ist dieser nach der Beschlussfassung des G-BA⁴³ statt einer Fachinformation zugrunde zu legen [7]. Diese Hierarchie der Fachinformationen ergibt sich analog auch aus § 2 Nr. 3 Abs. 2 der Anlage 1 zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA [8].</p> <p>Fazit:</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Ciclosporin umfasst nur <i>schwerste therapieresistente</i> Formen der Psoriasis und das von Methotrexat nur <i>schwerste</i> Formen, was offensichtlich in beiden Fällen außerhalb des Teilanwendungsgebietes A von Secukinumab liegt, das lediglich <i>mittelschwere bis schwere</i> Formen der Psoriasis einschließt.</p> <p>Weiterhin umfassen die jeweiligen Anwendungsgebiete von Ciclosporin und Methotrexat nur Patienten, die mit einer konventionellen bzw. konventionell systemischen Therapie⁴⁴ nicht ausreichend behandelbar sind. Dies entspricht nicht dem Anwendungs-</p>	

⁴³ Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Acridiniumbromid (s. Änderungsbeschluss vom 20. Juni 2013) [7]

⁴⁴ Unter dem Begriff „Konventionelle systemische Therapie“ sind in der europäischen S3-Leitlinie die folgenden Wirkstoffe gefasst: Acitretin, Ciclosporin, Methotrexat und Fumarsäureester [9].

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebiets A von Secukinumab, in dem das Versagen einer Therapie keine Voraussetzung ist. Patienten, die noch keine konventionelle bzw. systemische Therapie erhalten haben dürfen entsprechend der Zulassung nicht mit Ciclosporin oder Methotrexat behandelt werden.</p> <p>Somit sind die beiden Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat nicht im Anwendungsgebiet von Secukinumab zugelassen und erfüllen nicht das Kriterium 1 nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [8].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat sind als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A zu streichen.</p>	
	<p>Anmerkung: Die Phototherapie ist eine eigenständige Therapieform. Sie kann nicht gleichwertig neben systemischen Therapien Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein.</p> <p>Das Anwendungsgebiet für Secukinumab lautet:</p>	<p>Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UVB-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen für die Patientengruppe ohne bisherige konventi-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit <i>mittelschwerer bis schwerer</i> Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“ [1]</p> <p>Das vom G-BA definierte Teilanwendungsgebiet A von Secukinumab lautet: „Erwachsene Patienten mit <i>mittelschwerer bis schwerer</i> Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“ [2]</p> <p>Hier legte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest: „Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)“ [2] <p>Die Phototherapie ist eine eigenständige Therapieform zur Behandlung der Psoriasis, die nicht mit den systemischen Therapien Fumarsäureester, Ciclosporin und Methotrexat gleichgesetzt werden kann. Die Formulierung des G-BA des Anwendungsgebiets („und/oder“-Verknüpfung) zeigt, dass auch der G-BA die Phototherapie als eigenständige Therapieform sieht, die alternativ zu oder in</p>	<p>onelle systemische Therapie dar. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination mit der systemischen Therapie eingesetzt wird.</p> <p>Die Zielpopulationen⁴⁵, die mit den Begriffen „für eine systemische Therapie in Frage kommen“ und „für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind“ sind nicht kongruent. Bei der vom G-BA vorgenommen Umformulierung des Anwendungsgebiets handelt es sich damit um eine Ausweitung des Anwendungsgebietes, was im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht zulässig ist.</p> <p>Bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris werden drei verschiedene voneinander abzugrenzende Behandlungsverfahren unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Topische Therapie• Phototherapie• Systemische Therapie <p>Diese Einteilung findet sich konsistent in relevanten Dokumenten von bzw. wie:</p> <ol style="list-style-type: none">1. G-BA: Verfahren zur Beurteilung der Phototherapie [10]2. EMA: S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris [9]	

⁴⁵ Definiert als die Patienten, die zulassungskonform mit einem Arzneimittel behandelt werden können.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. AWMF: Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [11]</p> <p>1. G-BA: Verfahren zur Beurteilung der Phototherapie</p> <p>Der G-BA unterscheidet in obigem Verfahren die Phototherapie als eine Behandlungsmethode der vertragsärztlichen Versorgung, die eigenständig neben lokalen und systemischen Therapien steht:</p> <p>„Für die Behandlung der Psoriasis vulgaris stehen eine Reihe von Therapieoptionen als GKV-Leistungen zur Verfügung z. B. die medikamentöse Behandlung (lokal oder systemisch) und die UV-Therapie. Aufgrund des individuell sehr unterschiedlichen Ansprechens der Patienten auf die verschiedenen Therapieoptionen stellen die synchrone und asynchrone Photosoletherapie sowie die Bade-PUVA-Behandlung eine relevante Erweiterung des therapeutischen Spektrums dar“ [10]</p> <p>2. EMA: S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris</p> <p>Die EMA hat 2015 eine Aktualisierung ihrer S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris veröffentlicht („European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris“) [9].</p> <p>Systemische Therapien umfassen dementsprechend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konventionelle Therapien (Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäu- 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reester, Methotrexat)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biologische Therapien (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, Biosimilars) <p>Phototherapie ist eine eigenständige Therapieform und daher bei der Bewertung der systemischen Therapien in der Leitlinie nicht eingeschlossen.</p> <p>3. AWMF: Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris</p> <p>Die aktuelle deutsche Leitlinie [11] differenziert die vorhandenen Therapieoptionen nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basistherapie • Topische Therapie (Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Glukokortikosteroide, Steinkohlenteer, Tazaroten, Vitamin D3 und Analoga) • Phototherapie • Systemische Therapie (Adalimumab, Ciclosporin, Etanercept, Fumarsäureester, Infliximab, Methotrexat, Retinoide, Ustekinumab) <p>Fazit:</p> <p>Die Phototherapie kann nicht Bestandteil der zweckmäßigen Ver-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichstherapie für die Nutzenbewertung von Secukinumab sein, da sie in Abgrenzung zur systemischen Therapie eine eigene Behandlungsentität darstellt. Die vorgenommene Ausweitung des Anwendungsgebiets durch den G-BA ist nicht hinreichend begründet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ist als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu streichen.</p> <p>Die Definition und Formulierung der Teilanwendungsgebiete sind in Übereinstimmung mit dem Wortlaut der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels umzuformulieren.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma (2015): Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Zweckmäßige Vergleichstherapie). [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2015-06-01-D-167 Secukinumab. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-174/Informationen%20zur%20zVT_Secukinumab.pdf.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013): Muster- und Referenztexte; Methotrexat, Injektions-/Infusionslösung 25 mg [Zugriff: 21.09.2015]. URL: <http://sunset-clause.dimdi.de/muster/OBFMAB42BAED01CFAB2C.pdf>.
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013): Muster- und Referenztexte; Methotrexat, Injektions-/Infusionslösung 500 mg [Zugriff: 21.09.2015]. URL: <http://sunset-clause.dimdi.de/muster/OBFME0695D9501CFAB2C.pdf>.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2014): Muster- und Referenztexte; Methotrexat, Tablette, 2,5 mg. [Zugriff: 21.09.2015]. URL: <http://sunset-clause.dimdi.de/muster/OBFM75300F1201CFAB2C.pdf>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Acridiniumbromid - Änderungsbeschluss; Änderungsbeschluss. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2362/2013-06-20_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_Aenderungsbeschluss_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 18.12.2014, in Kraft getreten 16.04.2015;
9. European Medicines Agency (EMA) (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0CDoQFjACahUKEwip_92miP7HAhWBvSwKHTk9BSo&url=http%3A%2F%2Fwww.euroderm.org%2Ffedf%2Findex.php%2Ffedf-guidelines%2Fcategory%2F5-guidelines-miscellaneous%3Fdownload%3D32%3Aguideline-psoriasis&usq=AFQjCNHLF9cNLXl1ltPT51TyncHKtkoyQ&bvm=bv.102829193,d.bGg.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAAahUKEwiD_pj3gP7HAhXLDiWkHZXAAY&url=

https%3A%2F%2Fwww.g-ba.de%2Fdownloads%2F40-268-567%2F2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_TGr.pdf&usq=AFQjCNHb_QcwmpTlvDO4s5dfkyRx3HGzCg&cad=rja.

5.9 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	22. September 2015
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Anwendung der unter https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/filter/?anfangsbuchstabe=&therapiegebietsgruppe=3&orphandrug=&verfahrensstatus= angebotenen Filterfunktion erscheint Secukinumab unter „Hauterkrankungen“ nicht. Dies sollte geändert werden.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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)
6, 1-4	<p>In der Nutzenbewertung ordnet das IQWiG den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D, der Endpunktkategorie Morbidität zu. In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren, z.B. zu Wirkstoffen im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, ist der EQ- 5D Fragebogen samt VAS der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet worden [1,2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-related quality of life state“ dar [3]. Dieser Intention folgend möchten wir anregen, die EQ-5D VAS wie in früheren Verfahren als Endpunkt in der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ darzustellen.</p>	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. IQWiG Nutzenbewertung Afatinib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. IQWiG Nutzenbewertung Crizotinib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf
- [3] EuroQoL Group. EQ-5D Nomenclature. <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html>

5.10 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	21.09.2015
Stellungnahme zu	Secukinumab/ Cosentyx®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i> Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Sabine Wilbertz

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Der von Janssen-Cilag vertriebene Antikörper Ustekinumab ist für die Behandlung der moderaten bis schweren chronischen Plaque Psoriasis (PsO) sowie Psoriasis-Arthritis (PsA) zugelassen. Es handelt sich um einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper der gegen Interleukin (IL)-12/23 gerichtet ist [1]. Vor diesem Hintergrund sieht sich Janssen als berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Secukinumab und nimmt wie folgt Stellung.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Secukinumab ist ein Wirkstoff für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [2].</p> <p>Secukinumab durchläuft aktuell das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung und wird in zwei Teilpopulationen bewertet: Teilpopulation A für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind sowie B für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt [3].</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab zu dem Ergebnis, dass sich in beiden Indikationsgebieten der PsO</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Janssen Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten lässt [3]. Im Folgenden nehmen wir zur „Herleitung der Patienten in der Zielpopulation“ in Modul 3 Punkt 3.2.4 Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	1) Herleitung der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3: 3.2.4)	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen des Abschnitts 3.2.4 in Modul 3 leitet Novartis die Anzahl der Patienten in der Teilpopulation B her. In diesem Rahmen beziffert Novartis die Prävalenz der Plaque-Psoriasis mit einer Spanne von 80-90% aller Psoriasis-Patienten und bezieht sich dabei auf folgende Quellen: Pariser et al.[4], Nestle et al. [5] sowie Nast et al. [6]. Bei der weiteren Herleitung verweist Novartis für die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Psoriasis auf eine Spanne von 7,3 - 40% angegeben mit Bezug auf verschiedene Quellen von Augustin et al. [7-9].</p> <p>Position Janssen:</p> <p>Die Eignung der herangezogenen Quellen für die Prävalenz der Plaque-Psoriasis sowie des Schweregrades der Psoriasis in Teilpopulation B ist vor dem Hintergrund der abgeschlossenen Bewertung von Apremilast zu klären. Die angegebenen Spannen weichen von denen im Apremilast-Beschluss ab.</p> <p>Secukinumab ist der zweite Wirkstoff für die Indikation Plaque-Psoriasis, welcher eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchläuft. Zuvor wurde bereits in dieser Indikation Apremilast, ein PDE4-Inhibitor der Firma Celgene GmbH bewertet [10].</p> <p>Apremilast ist ebenfalls zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen bei Patienten, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	1) Herleitung der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3: 3.2.4)	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (Celgene, 2015 [10]. Dies entspricht Teilpopulation B in der Secukinumab-Nutzenbewertung. Für Apremilast liegt bereits ein Nutzenbewertungs-Beschluss des G-BA vor [11]. In diesem Beschluss wurde die im Dossier hergeleitete Prävalenz anerkannt [11]:</p> <p>Celgene greift auf Analysen zur deutschen Versorgungssituation zurück und beziffert im Apremilast-Dossier die Prävalenz der Plaque-Psoriasis mit der Spanne 90,15 - 90,57% auf Basis der folgenden zwei Quellen: die 90,15% stammen aus dem National Health and Wellness Survey NHWS (=PsoWeb), bei dem es sich um eine internetgestützte Befragung von 15.000 erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten und Nicht-Betroffenen in Deutschland zu medizinischer Ressourcennutzung, Arbeitsproduktivität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie dem Krankheitsschweregrad der identifizierten Plaque-Psoriasis-Patienten aus dem Jahr 2007 handelt [9]. Die 90,57 % Prävalenz basieren auf der Analyse von Daten gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland von den Gesundheitsforen Leipzig [12]. Beide Prozentzahlen ergeben sich rechnerisch aus den Angaben in Tabelle 3-7 des Dossiers [12].</p> <p>Im Secukinumab-Dossier stammen die Zahlen zur Plaque-Psoriasis Prävalenz aus nicht-deutschen Publikationen: Pariser et al. [4] gibt eine Spanne von 80-90% an, welche auf einem Consensus des Medical Boards der National Psoriasis Foundation USA ohne Benennung weiterer Quellen basiert. Bei Nestle et al. [5] wird die Prävalenz mit 85 bis 90% beziffert mit</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	1) Herleitung der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3: 3.2.4)	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Verweis auf Griffith [13], wobei es sich um eine Studie aus Großbritannien handelt und in welcher zudem die Herleitung der Prävalenzannahmen von 90% ebenfalls unbekannt ist. Auch Nast et al. [6] gibt die Prävalenz mit 80% in Bezug auf Nevitt [14] an: dabei handelt es sich ebenfalls um eine Studie aus Großbritannien, die den Anteil von Plaque-Psoriasis mit 81% Patienten angibt.</p> <p>Die im Secukinumab-Dossier angegebene Spanne von 80-90% für die Prävalenz der Plaque-Psoriasis weicht nach unten von den deutschen Daten im Apremilast-Verfahren mit 90,15 - 90,57% ab.</p> <p>Bei der Herleitung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis gibt es ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden Dossiers:</p> <p>Die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird im Apremilast-Dossier auf Basis der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig mit 10,57 % [12] und auf Basis der PsoWeb Befragung mit 28% [9] angegeben.</p> <p>Celgene geht zwar darauf ein, dass es weitaus höhere Prävalenzannahmen für die mittelschwere bis schwere Psoriasis gibt (Facharztsektor: 39-48,9%), klammert diesen Sektor aber bewusst aus, um einer Überschätzung dieses Krankheitsstadiums zu vermeiden [12]. Die daher gewählte PsoWeb Analyse als Obergrenze der Prävalenz hingegen beinhaltet neben dem Facharztsektor auch die hausärztliche Versorgung und inkludiert damit alle Psoriasis Stadien als Grundgesamtheit [9].</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	1) Herleitung der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3: 3.2.4)	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Daten zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis sind im Secukinumab-Dossier mit 7,3 – 40 % beziffert und werden wie folgt hergeleitet:</p> <p>Die obere Spanne von 40% stammt aus einer deutschlandweiten Studie mit 142 Dermatologen. Die schwere Psoriasis mit einem PASI > 20 wird dort mit 11,6 % angegeben und ist in der Publikation auch in Tabelle 3 ersichtlich. Die Angabe 27,4% für die mittelschwere Psoriasis mit einem PASI von 10-20 wird in der Publikation nicht erwähnt, sondern erscheint lediglich in den Ergebnissen der Zusammenfassung [7].</p> <p>Der mittlere Prävalenzwert von 20% resultiert aus dem Bericht zur Versorgung der Psoriasis in Deutschland. Dort zeigt die Verteilung des Schweregrades nach PASI-Werten 19,4% für die schwere bis schwerste Form (PASI \geq 20) der Psoriasis. Die dort aufgeführte moderate Form mit einem PASI von 10-20 wird im Secukinumab-Dossier allerdings gar nicht berücksichtigt, womit die dazugehörigen 29,5% in der Prävalenzbetrachtung [8] nicht inkludiert sind, obwohl das Anwendungsgebiet sowohl die moderate als auch die schwere Psoriasis umfasst [2].</p> <p>Der untere Wert der Spanne (7,3%) resultiert aus einer Publikation von Augustin et al. [9]. Diese beinhaltet eine Studie, in der die folgende Klassifizierung Anwendung findet: eine schwere Psoriasis wird mit einem BSA > 10% und eine mittelschwere Psoriasis mit einem BSA von 2-10% definiert. Im Dossier hingegen wird die mittelschwere bis schwere Psoriasis mit einem BSA > 10% angegeben. Die von Novartis benannten 7,3% Prävalenz entsprechen demnach nur den Patienten mit einer</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	1) Herleitung der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3: 3.2.4)	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schweren Psoriasis. Würden beide Schweregrade (mittelschwer und schwer) angegeben werden sollen, müsste ein BSA > 2% zur Anwendung kommen und hätte eine Prävalenz von 30,9% zum Ergebnis [9].</p> <p>Die im Secukinumab-Dossier angegebene Spanne 7,3-40% für die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis liegt demnach ausserhalb der deutschen Daten im Apremilast-Verfahren mit 10,57-28 %.</p> <p>Für beide Fragestellungen zur Prävalenz der Plaque-Psoriasis sowie des Schweregrades der Psoriasis in Teilpopulation B weichen somit die herangezogenen Quellen im Secukinumab-Dossier vom Apremilast-Dossier ab.</p> <p>Die Herleitung der Plaque-Psoriasis Prävalenz des Apremilast-Dossiers basiert auf Daten zum deutschen Versorgungskontext und wurde zudem bereits vom G-BA als plausibel bewertet und im G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Apremilast anerkannt [11].</p> <p>Daher regt Janssen an, die genannten Prävalenzzahlen des Apremilast-Dossiers auf Teilpopulation B des Secukinumab-Verfahrens zu übertragen.</p>	<p>Bei den Angaben zu den Patientenzahlen der Patientenpopulation B werden Daten gemäß des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015 zu Grunde gelegt.</p> <p>Da keine Patientenzahlen hinsichtlich der erfolgten Vorbehandlung mit und ohne Biologika vorliegen, wird das Verhältnis der Patientenzahlen aus der Studie CAIN457A2317 zugrunde gelegt. In dieser Studie erhielten etwa 16,8 % der Patienten eine Vorbe-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	1) Herleitung der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3: 3.2.4)	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		handlung mit biologischen Antirheumatika. Dementsprechend werden die Patientenzahlen für die Teilpopulationen mit bzw. ohne Biologika-Vorbehandlung angepasst.

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Stelara*. 2015 [08.09.2015]; Available from: <http://www.fachinfo.de/pdf/012265#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>.
2. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Cosentyx*. 2015 [08.09.2015]; Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/020597>
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A15-20] *Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Dossierbewertung)*. 2015 [08.09.2015]; Available from: https://www.igwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Pariser DM, B.J., Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al., 2007, *National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity*. *Archives of dermatology*. 2007;143(2):239-42.
5. Nestle FO, K.D., Barker J., *Mechanisms of Disease Psoriasis* The New England journal of medicine, 2009;361(5):496-509, 2009.
6. Nast AB, W.-H.M., U.; Ockenfels, H.-M.; Philipp, S.; Reich, K.; Rosenbach, T.; Sammain, A.; Schlaeger, M.; Sebastian, M.; Sterry, W.; Streit, V.; Augustin, M.; Erdmann, R.; Klaus, J.; Koza, J.; Müller, S.; Orzechowski, H.-D.; Rosumeck, S.; Schmid-Ott, G.; Weberschock, T.; Rzany, B. *Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris*. 2011 [08.09.2015]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf.
7. Augustin M, R.K., Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schafer I, et al., *Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007*. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 2008;6(8):640-5., 2008.
8. Augustin M, S.K., Reusch M, Simon J, Radtke M., *Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014*. 2014.
9. Augustin M, C., J., Gupta, S., Buesch, K., Radtke M., *Psoriasis Causes High Costs, Reduced Productivity at Work and Quality of Life, 2011*;37:353-9. 2011.
10. Celgene GmbH. *Fachinformation Otezla®*. 2015 [21.09.2015]; Available from: <http://www.fachinfo.de/pdf/015208#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast*. 2015 [21.09.2015]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151.pdf
12. Celgene GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Celgene GmbH Apremilast (Otezla) Modul 3A Plaque-Psoriasis*. 2014 [21.09.2015]; Available from: www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf
13. Griffiths CE, B.J., *Pathogenesis and clinical features of psoriasis*. *Lancet*, 2007;370:263-71, 2007.
14. Nevitt GJ, H.P., *Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease*. *Br J Dermatol.*, 1996; 135: 533-7, 1996.

5.11 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	22. September 2015
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene 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. 37, Zeile 20-21	<p>Anmerkung: <i>Allerdings wurden in die Studie CAIN457A2317 Patienten mit PASI-Score ≥ 12 eingeschlossen. Dadurch liegen für Patienten mit dem PASI-Score 11 keine Daten vor.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für den PASI liegen bekannte Limitationen im Bereich geringer Veränderung der Krankheitsschwere vor. Eine exakte Trennung von milder und mittelschwerer/schwerer Form im Bereich um PASI10 kann nicht absolut verlässlich durchgeführt werden. Der Einschluss eines PASI≥ 12 stellt damit eine mindestens mittelschwere Form der Plaque-Psoriasis sicher.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung
S. 39, Zeile 23-26	<p>Anmerkung: <i>Demgegenüber kann nur eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100), also eine vollständige symptomatische Remission, auch ohne die Verknüpfung mit der Lebensqualität des Patienten, eindeutig als eine patientenrelevante Verbesserung angesehen werden.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris ist das grundsätzliche Ziel jeder Therapie die Erscheinungsfreiheit, die jedoch nicht bei allen Patienten erreicht werden</p>	Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.

Stellungnehmer: Celgene 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)
	kann (Nast et al., 2011). Deshalb wurde als Kriterium für das erfolgreiche Ansprechen einer Therapie das Erreichen eines PASI-75-Ansprechens am Ende der Induktionstherapie angegeben. Die Verringerung der häufig offensichtlichen und damit stigmatisierenden Hautsymptomatik um mindestens 75%, gemessen über das PASI-Ansprechen, wird somit sowohl in der Leitlinie als auch im Praxisalltag der behandelnden Ärzte als für den Patienten direkt spürbar und damit patientenrelevant angesehen.	
S. 52, Zeile 30-31	<p>Anmerkung: <i>Infliximab wird ebenfalls in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, auch hier sollten zur Berechnung des Verbrauchs 76,3 kg Körpergewicht statt 85,5 kg zugrunde gelegt werden.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung von Infliximab ist abhängig vom Körpergewicht des jeweiligen Patienten. Nach dem aktuellen Mikrozensus 2013 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Deutschen 76,3 kg (Statistisches Bundesamt, 2014). Für Plaque-Psoriasis-Patienten ist allerdings bekannt, dass sie ein höheres durchschnittliches Körpergewicht und einen höheren Body Mass Index (BMI) aufweisen. So berichtet beispielsweise die Beobachtungsstudie des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, dass die Patienten mit Plaque-</p>	Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg ⁴⁶ , entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

⁴⁶ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Psoriasis ein höheres durchschnittliches Körpergewicht von 85,0 kg (BMI 28,2 kg/m²) aufweisen (Augustin et al., 2014). Bei PsoBest handelt es sich um das bislang größte Registerprojekt in der Dermatologie in Deutschland mit über 600 teilnehmenden Praxen und Zentren sowie 2.556 eingeschlossenen Patienten zum 31.12.2012 (Stand der Publikation von Augustin et al., 2014).</p> <p>Für die Behandlung der Plaque-Psoriasis-Patienten mit Infliximab sollte aus Sicht von Celgene daher ein indikationsspezifisches durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg, wie vom pU im Dossier dargelegt, angenommen werden, um realistische und sachgerechte Jahrestherapiekosten berechnen zu können. Die Annahme eines indikationsunspezifischen Körpergewichts ist hier nicht zielführend.</p>	

Stellungnehmer: Celgene 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. 51, Zeile 24-26	<p>Anmerkung: <i>Die Fachinformationen sehen für die medikamentösen Therapien eine anfängliche Auftitrierung bzw. Anfangsdosierung vor. Bei den Neuberechnungen in dieser Dossierbewertung wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Rahmen der lebenslangen Dauertherapie eines Psoriasis-Patienten finden vermehrt Therapiewechsel statt, die zu häufig auftretenden Induktionsphasen mit entsprechend höherem Verbrauch und damit höheren Jahrestherapiekosten führen. Zur Darstellung von realitätsnahen Jahrestherapiekosten sollten aus Sicht von Celgene die Induktionsphasen von Arzneimitteln bei der Ermittlung des Verbrauchs berücksichtigt werden. Das alleinige Heranziehen von Erhaltungsdosen ist aus Sicht von Celgene nicht zielführend.</p>	Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Literaturverzeichnis

1. Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. A., et al. 2014. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG, 12, 48-57.
2. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., et al. 2011. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG, 9 Suppl 2, S1-104.
3. Statistisches Bundesamt. 2014. Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermas-se5239003139004.pdf;jsessionid=9106F652F7EA9EB9D50A81E664E2F781.cae2?_blob=publicationFile.

5.12 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller

Datum	22.09.2015
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Secukinumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen.</p> <p>Für (a) Patienten, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, legt der G-BA eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie fest. Für (b) Patienten, die für andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nicht geeignet sind, wurde Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab bestimmt.</p> <p>Für beide Teilpopulationen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der für (a) vorgelegte indirekte Vergleich ist nach Auffassung des Instituts ungeeignet, da die Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht erfüllt sei. Ebenso bleibe es unklar, ob mit Methotrexat die patientenindividuell optimierte Therapie umgesetzt worden sei. Für (b) ergeben sich aus dem vorgelegten direkten Vergleich laut IQWiG keine positiven oder negativen Effekte.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht nachvollziehbar	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für das <u>Anwendungsgebiet A</u> lautet:</p> <p><i>„eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</i></p> <p><i>Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)“.</i></p> <p>Diese Festlegung ist sowohl für das vorliegende, aber auch für die zukünftigen Verfahren nicht hinreichend klar und führt auch bei der IQWiG-Bewertung u.a. zur Ablehnung des indirekten Vergleichs. So interpretiert das Institut diese Festlegung wie folgt: <i>„(...) ist davon auszugehen, dass die genannten Therapieoptionen (Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie) für den einzelnen Patienten gerade nicht als gleichwertig und austauschbar angesehen werden können. Vielmehr muss für jeden Patienten geprüft werden, welche dieser Therapien für ihn die richtige ist. Dies ist durch die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Methotrexat, wie sie der pU vornimmt, aber nicht gewährleistet.“</i> (...) <i>„Die aus der Einschränkung resultierende Beschränkung auf einen indirekten Vergleich von Secukinumab vs. Methotrexat hat darüber hinaus zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls für die Teilpopulation der Patienten möglich wären, für die Methotrexat die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, nicht jedoch für alle Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind.“</i></p>	<p>kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UVB-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen für die Patientengruppe ohne bisherige konventionelle systemische Therapie dar. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht. Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) als zweckmäßige Vergleichstherapien zur Ausgestaltung einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie bestimmt.</p> <p>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 An-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens ist zu erwarten, dass der G-BA hier eine Klärung herbeiführt, inwiefern ein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber einer der o.g. Alternativen eine hinreichende Annäherung an die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.</u></p> <p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für das <u>Anwendungsgebiet B</u> ist nach Auffassung des vfa als <u>nicht nachvollziehbar und inadäquat</u> einzustufen. Der Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist: „<i>Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab</i>“.</p> <p>Anzumerken ist hier, dass der Wirkstoff Etanercept (Enbrel®) in der finalen Definition des G-BA zur Vergleichstherapie nicht enthalten ist. Die Gründe für die fehlende Erwähnung dieser Option sind nicht nachvollziehbar und erscheinen, wie die unteren Erläuterungen aufzeigen, auch nicht konform zur Verfahrensordnung des G-BA.</p> <p>In der Recherche des G-BA (Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V) ist der Wirkstoff Etanercept sowohl im Abschnitt I. „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ als auch in der anschließenden Synopse der Evidenz enthalten. Es lässt sich jedoch keine Quelle erkennen, wonach Etanercept gemäß § 6 Abs. 2 AM-NutzenV nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige</p>	<p>wendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Die Auswahl der Therapie hat nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Komorbiditäten der Patienten, des Schweregrades der Erkrankung und Nebenwirkungen der Arzneimittel zu erfolgen.</p> <p>Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht 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. Daher wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast steht erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung, daher wird dieser als weniger „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab sowie Ustekinumab.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie im relevanten Anwendungsgebiet zusammen mit Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab zu bezeichnen wäre.</p> <p>Als einzige Erklärung hierzu könnten lediglich ergänzende Angaben aus der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris (Leitlinien-Register Nr 013/001) interpretiert werden, die im Dokument des G-BA besonders hervorgehoben wurden. In diesem Kommentar heißt es: <i>„Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte kein starker Konsens (>75 %) bezüglich der Therapieempfehlung für Etanercept erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotum von 62 % der Experten. Alternativ wurde für die Formulierung „kann empfohlen werden“ (2 x 50 mg) sowie „kann erwogen werden“ (1 x 50 oder 2 x 25) gestimmt. Grund der Diskussion war die initial im Vergleich zu den anderen Biologics niedrigere Wirksamkeit von Etanercept mit einem Erreichen der maximalen Wirksamkeit erst nach der Induktionsphase.“</i></p> <p>Es ist kritisch zu hinterfragen, inwieweit einzig die <u>geringfügigen Unterschiede in der Konsensstärke</u> in einer einzelnen Leitlinie vom G-BA als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse ausgelegt werden können, wonach eine therapeutische Option anscheinend nicht mehr zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören soll. Eben durch die Inhalte der Recherche des G-BA wäre festzustellen, dass Etanercept nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet darstellt, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Ebenso liegt für das Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sowohl für die vorliegende Nutzenbewertung als auch für potenzielle zukünftige Verfahren im Anwendungsgebiet „Plaque-Psoriasis“ ist diese Festlegung der Vergleichstherapie zudem nicht nachvollziehbar und unangemessen, da dadurch auch die ggf. vorliegenden und grundsätzlich geeigneten Studien mit einem direkten Vergleich zu Etanercept vom IQWiG und G-BA nicht in die Bewertung einzuschließen wären.</p> <p>Das vorliegende Verfahren zeigt wiederholt in aller Deutlichkeit, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. 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.</p>	
<p>Ausschluss der Evidenz aufgrund der Anforderungen an die Mindeststudiendauer ist nicht nachvollziehbar</p>	<p>Aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien für die Patientenpopulation A wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indi-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vom pU eingereichte indirekte Vergleich wird vom IQWiG u.a. deshalb nicht herangezogen, da angeblich die Mindeststudien-dauer nicht erfüllt sei. Hierbei führt das Institut mit dem Verweis auf EMA-Leitlinie zur Studiendurchführung mit Psoriasis-Patienten „GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS“ aus: „<i>In klinischen Studien sollte nach einer 8- bis 12-wöchigen Induktionsphase zunächst das Ansprechen auf die Therapie beurteilt werden [9].</i>“ Dieser Einschätzung des Instituts kann im Abgleich mit der zitierten EMA-Leitlinie zunächst gefolgt werden.</p> <p>Anschließend stellt das IQWiG jedoch fest: „<i>Darauf folgend ist eine weitere Beobachtung der Patienten notwendig, um die Dauer des Ansprechens auf die Therapie beurteilen zu können. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Therapien der Plaque-Psoriasis wird daher eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Diese Einschätzung deckt sich mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörde. Sowohl in der ICH E1 Leitlinie [10] als auch in der EMA Leitlinie zur Studiendurchführung mit Psoriasis-Patienten [9] wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert.</i>“</p> <p>Dieser Feststellung des Instituts wird nicht gefolgt. Die Interpreta-</p>	<p>rekter Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo durchgeführt.</p> <p>Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studien-dauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.</p> <p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.⁴⁷ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudien-dauer von 24 Wochen.</p> <p>Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie auf der Methothrexat-Seite (CHAMPION) aufgrund ihres direkten Vergleiches von Methotrexat gegenüber Placebo, die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie unter Berücksichtigung von Methotrexat als auch Fumarsäureestern,</p>

⁴⁷ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tion sollte vom G-BA überprüft werden, da hier eine überkonservative Auslegung des IQWiG nicht auszuschließen ist. Die Vorgaben der Leitlinie lauten nämlich: <i>„In at least one therapeutic confirmatory trial, the initial study period may be followed by an observation period of at least 2 months where responders to treatment are randomised either to active drug or to placebo in order to explore the duration of remission/response, rebound and time to relapse.“</i></p> <p>Hieraus kann nicht abgeleitet werden, dass Studien mit 8 oder 12 Wochen Dauer nicht relevant sind. Diese Studien können durchaus Aussagen zum kurzfristigen Ansprechen liefern. Daher sollte die vorliegende bestverfügbare Evidenz im Verfahren nicht ignoriert werden.</p>	<p>Ciclosporin und Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB) adäquat umgesetzt wurde. Methotrexat kann zwar für einen Teil der Patienten die optimal gewählte Therapieoption sein, aber es ist nicht sichergestellt ob auch andere Therapieauswahlmöglichkeiten in Frage gekommen wären.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich aus dem vorgelegten indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufweisen.</p>
<p>IQWiG-Auswahl der PASI-Operationalisierung ignoriert den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</p> <p>Dem seitens IQWiG vorgenommenen Ausschluss mehrerer Operationalisierungen des PASI wird nicht gefolgt. Es erscheint in keinsten Weise nachvollziehbar, dass das IQWiG ausschließlich eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100) als hinreichend eindeutig patientenrelevante Verbesserung einstuft. <u>Es ist nicht nachvollziehbar, dass das Institut bei einer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine Verbesserung der Symptomatik um mind. 75% oder mind. 90% als nicht ausreichend eindeutig patientenrelevant einstuft.</u> Die Kriterien des Insti-</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tuts sind hier nicht nachvollziehbar und zu hinterfragen, inwiefern damit eine Bewertung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden kann.</p> <p>Nicht nachvollziehbar erscheint hier auch die ergänzende Begründung des IQWiG mit dem Verweis auf die S3-Leitlinie: <i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher ausschließlich Auswertungen auf Grundlage des PASI 100 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen wird. Dies bestätigt auch die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [13,17].“</i></p> <p><u>Die Therapieziele lassen sich gemäß der S3-Leitlinie nämlich wie folgt festhalten:</u></p> <p><i>„Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit realistischerweise nicht bei allen Patienten erreicht werden. Aus klinischen Studien der letzten Jahre ist das Erreichen einer PASI 75-Antwort, also eine mindestens 75 %ige Reduktion des Ausgangswertes, als Therapieziel abgeleitet worden. Es hat sich gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Patienten auch eine relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität (gemessen als Verbesserung des DLQI) erreicht. Das Zielkriterium PASI 75 wurde meist als primärer Studienendpunkt nach zehn bis 16 Wochen Therapie untersucht, die entsprechenden Studienergebnisse liegen den Bewertungen zur klinischen Wirksamkeit in dieser Leitlinie zugrunde. Eine PASI 75-Antwort</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>erscheint auch daher als ein sinnvolles Therapieziel (...)“ sowie „In Übereinstimmung mit anderen europäischen Leitlinien gilt das Erreichen einer PASI 50-Antwort als Mindestziel bei der Psoriasis, also eine mindestens 50 %ige Reduktion des klinischen Befundes im Vergleich zum Ausgangszustand.“</i></p> <p>Es sollte im Stellungnahmeverfahren also hinterfragt werden, die alleinige Relevanz des PASI 100 als realistisches Therapieziel einer adäquater Auswahl entspricht, da ob aus dem Wortlaut der S3-Leitlinie sich auch andere patientenrelevante Operationalisierungen ableiten lassen.</p> <p>Anzumerken ist hier auch in diesem Punkt der offensichtlich <u>selektive Umgang des IQWiG mit Hinweisen der maßgeblichen EMA-Leitlinie</u> zur Studiendurchführung mit Psoriasis-Patienten „GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS“. Während das Institut die EMA-Leitlinie als nicht nachvollziehbare Rechtfertigung für die Anforderungen an eine Mindeststudiendauer heranzieht (siehe oben), bleiben jegliche Empfehlungen der EMA zur PASI-Operationalisierung gänzlich unerwähnt. Diese lauten jedoch unmissverständlich:</p> <p><i>„In general, the best evidence of efficacy is the percentage of patients who achieve the result of “clear or almost clear” (PASI>90%) on treatment. In studies enrolling severe patients, patients who achieve the result of “mild” (PASI>75%) may also be considered as responders if defined prospectively.“</i> Diese, vom IQWiG ausgeblendet, Vorgaben sollten vom G-BA entspre-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chend gewürdigt werden.</p> <p>Ebenso wäre zu hinterfragen, ob der eingebundene <u>externe Sachverständige</u> (Michael Weichenthal als medizinisch-fachlicher Berater) sowie der Vertreter der Patientenorganisation (Hans-Detlev Kunz vom Deutscher Psoriasis Bund e.V.) eine Verbesserung der Symptomatik um mind. 75% oder mind. 90% ebenso als nicht ausreichend eindeutig patientenrelevant eingestuft haben.</p> <p>Der G-BA sollte im Rahmen seiner Beschlussvorbereitung sein Augenmerk ebenso auf die in der eigenen „Recherche und Synopse der Evidenz“ zitierten Quellen richten. Die Gesamtheit der darin eingefügten Textpassagen aus systematischen Reviews und Leitlinien zeigt den augenscheinlichen Stellenwert der Operationalisierungen PASI 75 und 90.</p> <p>Durch die Selektion der PASI 100 als alleinig patientenrelevante Operationalisierung kommt das IQWiG zu der Schlussfolgerung, für den Endpunkt Remission, sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe zeigt. Dies ist auf folgendes Ergebnis zurückzuführen: PASI 100 Responder 44,8 % vs. 33,8 % bei einem RR: 1,33 [1,00; 1,76], $p = 0,051$. Dabei ignoriert das Institut den primären Endpunkt der Studie (Remission PASI 90). Es zeigt sich zudem im Modul 4 des pU, dass für alle anderen Operationalisierungen und Effektmaße der Remission ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt und zwar für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mittlere Änderung des PASI	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • RR, OR und Risikodifferenz für „PASI 75 Responder“ • HR für Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 • RR, OR und Risikodifferenz für „PASI 90 Responder“ • HR für Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 • OR und Risikodifferenz für „PASI 100 Responder“ <p>Damit ist die Schlussfolgerung des IQWiG zum nicht belegten Zusatznutzen hinsichtlich der Remission auf ein einziges Effektmaß (d. h. RR) einer einzigen Operationalisierung des PASI (100) zurückzuführen. Die Stabilität des Effekts über andere Operationalisierungen und Effektmaße wird hier aus nicht nachvollziehbaren Gründen ignoriert.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse offenbaren sich <u>deutliche Limitationen des methodischen Vorgehens des IQWiG</u> bei der vorliegenden Nutzenbewertung. Sofern im Stellungnahmeverfahren dieser Eindruck sich bestätigt, ergäbe sich daraus eine <u>eklatante Fehlleistung des Instituts</u>.</p>	
<p>Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) vom IQWiG nicht berücksichtigt</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI: Dermatology Life Quality Index) mit statistisch signifikanten Effekten werden vom IQWiG gänzlich ausgeschlossen und auch nicht zusätzlich dargestellt. Dies wird mit dem Verweis auf den Erhebungszeitpunkt folgt begründet:</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Der pU legt Auswertungen zur mittleren Änderung des DLQI zwischen Studienbeginn und Woche 16 sowie Responderanalysen zum Anteil der Patienten vor, die zu Woche 16 einen DLQI von 0 oder 1 hatten.</p> <p><i>Der DLQI ist grundsätzlich ein valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Allerdings waren die vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da eine Beobachtungsdauer von 16 Wochen entsprechend der Festlegung der Mindeststudiendauer in Abschnitt 2.6.2.1 als nicht ausreichend betrachtet wird.“</i></p> <p>Nach Auffassung des vfa ist es im weiteren Verfahren kritisch zu hinterfragen, ob die Beobachtungsdauer von 16 Wochen als alleinige Begründung für die Nichtbeachtung des statistisch signifikanten Effektes zur Lebensqualität darstellt.</p> <p>Das IQWiG verweist auch hier auf seine Anforderungen zur Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Auch in diesem Aspekt zieht das Institut einen Verweis auf die Anforderungen der EMA heran, woraus diese kategorischen Selektionskriterien für die Auswahl von Studien ableitbar sein sollen. Diese Sicht lässt sich jedoch der „GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS“ nicht entnehmen (siehe oben).</p> <p>Es erschließt sich nicht, warum statistisch signifikante Unterschiede in der Lebensqualität nach 16 Wochen nicht patientenrelevant sein sollen, selbst wenn Unsicherheiten bezüglich der Per-</p>	<p>Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle relevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sistenz dieser Effekte bestehen können.	
<p>Anforderungen an die Bewertung des Endpunktes EQ-5D sind nicht antizipierbar und höchst inkonsistent</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index und VAS ergibt sich eine <u>abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation</u> hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen und Anforderungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D.</p> <p>Eine Klärung zu diesem Sachverhalt ist aus den zurückliegenden Bewertungen oder (größtenteils fehlenden) Kommentierungen der eingereichten Stellungnahmen nicht möglich. Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem Fragenkomplex verweisen (zuletzt z.B. bei Verfahren zu den Wirkstoffen Acridiniumbromid / Formoterol, Ramucirumab oder Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir).</p> <p>In der letztens vorliegenden Nutzenbewertung zur Wirkstoffkombination Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir begründete das IQWiG den Ausschluss von EQ-5D Index noch wie folgt: „Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)</i></p> <p>Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Der Nutzwert scheint vielmehr anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet worden zu sein.“</i></p> <p>Es ließ sich aus dieser kurzen Begründung abermals vermuten, dass das Institut seine zwischenzeitliche Auffassung, dass der Index des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden könne, wieder geändert haben könnte. Die Bewertung des EQ-5D Index schien hier wieder vom jeweils verwendeten Tariff abhängig zu sein, um seine Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können. Die vom IQWiG geäußerte Vermutung, dass ein Nutzwert anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet sein könnte, war insofern verwunderlich, da dies dem eigentlichen methodischen Standard (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/population-norms.html) entspricht. Im Umkehrschluss war es nicht nachzuvollziehen, ob seitens des Instituts damit länderübergreifende und indikationsspezifische Gewichtungen (Tariffs) gefordert wurden.</p> <p><u>Aktuelles Verfahren</u></p> <p><u>Grundverständnis des EQ-5D</u></p> <p>Hinsichtlich der Vorgehensweise im vorliegenden Verfahren (wie zuletzt identisch bei Afatinib in A15-17) bleibt das Verständnis des Instituts zum EQ-5D zunächst unklar. Dies gilt zunächst für die Feststellung: „Der pU zieht den Fragebogen EQ-5D in seine Nut-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>zenbewertung ein. Dieser misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands“.</i></p> <p>Es ist verwunderlich, dass hier die Erhebung des EQ-5D zu den jeweiligen 5 Dimensionen offensichtlich dem Utility Score (also dem Nutzwert) gleichgestellt wird. Hier ist wiederholt auf die Anleitungen zum EQ-5D des EuroQol (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/publications/user-guide.html) hinzuweisen, woraus sich entnehmen lässt, dass der Dimensionen-basierte deskriptive Teil des EQ-5D sich erst anschließend in ein Summary Index überführen lässt.</p> <p>Ebenso stellt sich die Frage, nach welcher Datengrundlage das IQWiG den EQ-5D als „Euro Quality of Life-5 Dimension“ aus-schreibt. Eine solche Benennung lässt sich nach Angaben des EuroQol nicht entnehmen.</p> <p><u>Akzeptenz des EQ-5D Index</u></p> <p>Im vorliegenden Verfahren ändert das IQWiG zudem offensichtlich wiederholt seine Begründung indem festgehalten wird: <i>„Da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann, wird er nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Aus dieser knappen Kommentierung geht hervor, dass der Summenscore nur als Nutzwert, nicht jedoch als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Offensichtlich <u>ändert das Institut innerhalb weniger Wochen abermals seine Einschätzung</u>, dass (im Gegensatz zum Verfahren zu Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir), da ein Nutzwert nun gar nicht relevant zu sein scheint, und auch unter einer hypothetischen Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten nicht mehr heranzuziehen wäre. Je nach Verfahren ergibt sich dadurch in den letzten Monaten eine Änderung in der Einschätzung des Instituts, ob der EQ-5D-Index grundsätzlich eine verwertbare</p> <p><u>Akzeptenz anderer Auswertungen des EQ-5D</u></p> <p>Ebenso ist es <u>völlig inkonsistent, welche Erhebung des EQ-5D überhaupt nach Vorstellungen des IQWiG als Nutzenparameter interpretiert werden könnte</u>. Der Hersteller legt hier für jede der 5 Domänen jeweils Auswertungen zur Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten oder verschlechterten. Dieses Vorgehen lehnt das IQWiG ebenso ab mit dem Verweis:</p> <p><i>„Die Ergebnisse der 5 Einzelfragen des EQ-5D dienen zunächst nur der rein deskriptiven Darstellung [25]. Eine Auswertung der Einzelfragen des EQ-5D ist dabei von den Entwicklern des Fragebogens nicht vorgesehen und auch nicht geeignet, um Aussagen zum allgemeinen Gesundheitszustand, geschweige denn zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu treffen.“</i></p> <p>Diese <u>Einschätzung des Instituts stellt im eindeutigen Widerspruch zu den eigens formulierten Einschätzung und Anforderun-</u></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>gen</u> (siehe z.B. Verfahren zu Regerofenib A13-37). Stellte IQWiG in der Bewertung A13-37 explizit fest:</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Instrument als grundsätzlich valide und die Ergebnisse der Einzelkomponenten als relevant angesehen.</i></p> <p><i>In der CORRECT-Studie liegen für den EQ-5D Auswertungen für die Einzelkomponenten vor. Für diese Einzelkomponenten wurde der Anteil derjenigen Patienten errechnet, die die jeweiligen Antwortkategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten. Die vorliegenden Analyseergebnisse beziehen jedoch zum Ende der Behandlung nur einen geringen Teil der Patienten ein (weniger als 70 % der randomisierten Patienten). Wegen des hohen Anteils an Patienten, der nicht in die Auswertung eingegangen ist, können diese Analysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens verwendet werden.“</i></p> <p><u>Offensichtlich ändert somit das Institut auch hinsichtlich der Akzeptanz der Auswertung der Einzeldimensionen je nach Verfahren seine Auffassung.</u> Während zuvor noch die Einzelkomponenten des EQ-5D als relevante Endpunkte der Lebensqualität eingestuft wurden, sollen sie in vorliegenden Verfahren nicht vorgesehen und nicht geeignet sein, um Aussagen zum Gesundheitszustand, geschweige denn zur Lebensqualität zu treffen.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Insgesamt bleiben damit der Stellenwert dieses Instruments sowie präferierte Berichtsweise völlig intransparent und inkonsistent.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So kann hier lediglich spekuliert werden, ob ein Nutzwert überhaupt als Nutzenparameter in die Bewertung eingeschlossen werden könnte. Hinsichtlich der Ergebnisdarstellung ist unklar, ob deskriptive Auswertungen zu den einzelnen Domänen (als „health profile“) oder gar indikationsspezifische bzw. studienpopulationsspezifische EQ-5D-Tariffs dem geforderten Standard seitens des IQWiG und des G-BA entsprechen. <u>Es handelt sich damit um einen nicht haltbaren Zustand, wenn die Anforderungen je nach Verfahren scheinbar beliebig variieren, so dass alle Anstrengungen der Hersteller stets zu einer ablehnenden Haltung führen.</u> Dem regelhaften Verweis auf ein „lernendes System“ kann dabei keinesfalls gefolgt werden, da dies eine nachvollziehbare und konstante Entwicklung in den methodischen Anforderungen erfordert.</p>	
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Dossiererstellung sowie das Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente in den zurückliegenden Verfahren (hier zu Apremilast) nicht möglich ist.</p> <p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhö-</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rung, 4.Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p> <p>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <ul style="list-style-type: none">a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen undc) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf <p>hervorgehen müssen.“</p> <p>Nach Auffassung des vfa besteht in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stimmnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragenen Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.13 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.09.2015
Stellungnahme zu	Secukinumab /Cosentyx® (2015-06-01-D-167)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Secukinumab als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac), u.a. zur Behandlung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4], <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Novartis Pharma GmbH, in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [5] [6] und in Teilen im entsprechenden IQWiG-Bericht [7] angeführt.</p>	
<p>1) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [8] entspricht nicht den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [9] [10].</p> <p>Ebenso entspricht die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis nicht den aktuellen europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [11].</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p> <p>Das Anwendungsgebiet der Psoriasis Arthritis ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN, Wedel August 2012
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2014
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Hamburg Januar 2015
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel November 2014
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2015-02-15-D-151_Apremilast (Plaque-Psoriasis), o.O. 2014
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2015-02-15-D-151_Apremilast (Psoriasis Arthritis), o.O. 2014
- [7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Apremilast – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2015 (= IQWiG-Berichte Nr. 302)
- [8] ZVT , Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx[®]). Modul 1, o.O. 2015
- [9] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. JDDG 2011;9 (Suppl. 2):S1–S104
- [10] Pathirana D et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 Suppl 2:1-70
- [11] Gossec L et al., European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012;71:4-12

5.14 Stellungnahme Univ. Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Datum	21.09.2015
Stellungnahme zu	Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
Stellungnahme von	<p><i>Univ. Professor Dr. med. Diamant Thaci</i> Leiter des Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck Universität zu Lübeck</p> <p>Internationaler klinischer Studienleiter der CLEAR Studie (CAIN457A2317), sowie Leiter der klinischen Prüfung nach AMG für Deutschland</p> <p>Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Psoriasis-Registers PsoBest</p> <p>Mitglied der Internationalen Interdisziplinären Forschungsgruppen GRAPPA (Group for Research Assessment of Psoriasis and Psoriasis Arthritis) sowie ECCO (European Crohn und Colitis Organisation)</p> <p>Mitglied des International Psoriasis Council (IPC) und Psoriasis International Network (PIN)</p> <p>Gewinner des Theodor-Stern Stiftungspreises für ausgezeichnete patienten-orientierte klinische Forschung</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaçi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Untersuchung der klinischen Überlegenheit einer Therapie gegenüber einer anderen Therapie sind direkte Vergleichsstudien zwingend notwendig, da sie die Fragestellung bei der gleichen Population untersuchen.</p> <p>Indirekte Vergleiche sind immer schwierig zu interpretieren, da jede Studienpopulation enorme Schwankungen aufweisen kann.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Die Planung und Durchführung der klinischen Studie CAIN457A2317 („CLEAR“) erfolgte in einer engen Abstimmung von Prüfern und dem Sponsor (pU) der Studie. Bei einer internationalen klinischen Studie ist es nicht immer einfach alle regionalen Besonderheiten zu berücksichtigen, da alle Prüferzentren weltweit nach einem vorher festgelegten und definierten Protokoll arbeiten müssen (1). Daher sind auch Unterschiede in der Vorbehandlung der Patienten möglich.</p> <p>In der CLEAR Studie wurden Patienten eingeschlossen, die einen medizinischen Bedarf für eine systemische Therapie aufweisen, unabhängig vom Zulassungsstatus und Verfügbarkeit der Vergleichstherapie (Ustekinumab) im einzelnen Land (1).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Die Auswahl der zu untersuchenden Parameter richtet sich nach Leitlinien und optimalen Behandlungsstandards, wobei die Abstimmung des Prüfplanes sowie der Untersuchungsprotokolle sowohl mit Zulassungsbehörden (u.a. FDA, EMA), zuständigen</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75</p>

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaçi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überwachungsbehörden (in Deutschland mit dem Paul-Ehrlich Institut), Ethikkommissionen und Prüfarzten erfolgt. Bei allen diesen Instanzen wurde als primärer Studienendpunkt PASI 90 in Woche 16 als geeignet empfunden und befürwortet (1).	bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5 Z.24	<p><u>Anmerkung:</u> Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 100 ist kein geeigneter Parameter als Studienendpunkt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> PASI 90 bei Woche 16 als primärer Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit heranziehen.</p> <p><u>Begründung:</u> Eine mehr als 75%-ige Besserung der Psoriasis (PASI 75) ist der etablierte Untersuchungsparameter, um ein Abheilungspotenzial eines Medikamentes zu charakterisieren. Bei klinischen Studien, die zur Zulassung von neuen Biologika einschließlich Ustekinumab geführt haben, wurde eine klinische Besserung der Erkrankung anhand von PASI 75 in den Wochen 12-16 herangezogen.</p> <p>Um schnell wirksame Präparate wie Biologika miteinander zu vergleichen wurde zum ersten Mal in der klinischen Forschung bei Psoriasis PASI 90 als Studienendpunkt gewählt. Hierdurch können klinisch relevante und statistisch signifikante Unterschiede auch bei überschaubarer Patientenzahl gezeigt werden, was zu einer Senkung von sowieso hohen Kosten in der Entwicklung von neuen Präparaten führen würde. Die Überlegung PASI 100 als Ver-</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichsmaßstab einzuführen, würde in Zukunft zu erheblich höheren Entwicklungskosten von neuen Präparaten führen, da eine klinische Studie mit noch mehr Patienten durchgeführt werden muss, um einen statistisch signifikanten Unterschied festzustellen. Zudem kann kaum ein Präparat aus der konventionellen systemischen Therapie zu einer PASI 90 Verbesserung geschweige denn zu einer PASI 100 Verbesserung führen, somit hätten alle zugelassenen Präparate kein Nutzen bei der Psoriasis therapie.</p> <p>Die Änderung der Untersuchungsendpunkte (Wo. 16 auf Wo. 24) und Endparameter (PASI 100 statt PASI 90) führt zu einer deutlichen Verzerrung der Ergebnisse und ist wissenschaftlich nicht plausibel. EMA hat PASI 90 (hauterscheinungsfrei oder nahezu hauterscheinungsfrei) als bestens geeigneten Untersuchungsparameter genannt, wobei die Möglichkeit ein PASI 75 (milde Psoriasis) bei Patienten mit schwere Psoriasis eine alternative Option wäre (2).</p>	
S. 5 Z. 29-33	<p>Anmerkung: Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung: Für die Symptomatik, erhoben mit den Endpunkten Schmerz, Juckreiz und Schuppung, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>Vorgeschlagen: Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung: Für die Symptomatik, erhoben mit den Endpunkten Juckreiz und</p>	<p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen.</p> <p>In der Zusammenschau zeigt sich für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung jeweils konstant eine Effektmo-</p>

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schuppung, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>Begründung: Bei der Publikation der 16-wöchigen Ergebnisse wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bei Juckreiz und Schuppung festgestellt (1).</p>	<p>difikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika.</p> <p>Für Patienten mit vorheriger Therapie mit einem Biologikum (Teilpopulation B1) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95%-Konfidenzintervall lag jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle, so dass von klinisch relevanten Effekten auf diese patientenrelevante Endpunkte auszugehen ist. Angesichts der Tatsache, dass für die Nutzenbewertung keine Responderanalysen zur Verfügung stehen, ist für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung von einem Zusatznutzen auszugehen.</p> <p>Für die nicht mit einem Biologikum vorbehandelten Patienten (Teilpopulation B2) zeigt sich dagegen für die Endpunkte Juckreiz und Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass sich kein Zusatznutzen für diese Teilpopulation herleiten lässt. Für den Endpunkt Schuppung liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch lässt sich die klinische Relevanz dieses Unterschiedes nicht abschätzen, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt. Folglich lässt sich auch für das Symptom „Schuppung“ kein Zusatznutzen für die Patienten ohne Biologika-</p>

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vorbehandlung ableiten.
S. 6 Z. 6-9	<p>Anmerkung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)</p> <p>Vorgeschlagen: DLQI Werte bei Woche 16 zeigen ein statistisch signifikanten Unterschied.</p> <p>Begründung:</p> <p>Verbesserung der Lebensqualität DLQI zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied und eine Überlegenheit der Secukinumab-Therapie (Woche 4, 12 und 16).</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen.</p> <p>Daher wurde der Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 52 bewertet, diese zeigten ein statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Secukinumab (n=100 [61,7%] vs. n=73 [49,3%]) gegenüber Ustekinumab (RR 1,25 [95%-KI 1,02;</p>

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		1,53;] p-Wert 0,029). Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
S. 8 Tabelle 4	<p>Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht richtig zugeordnet</p> <p>Vorgeschlagen: Bei Secukinumab sollten alle Patienten, die in der klinischen Studie teilgenommen haben, bewertet werden, und mit Ustekinumab behandelten Patienten, die auf die bisherigen konventionellen Therapien nicht angesprochen haben bzw. nicht vertragen wurden oder solche Therapien kontraindiziert sind, verglichen werden.</p> <p>Begründung: Zweckmäßige Vergleichstherapie ist gerade bei Biologika nicht einfach zuzuordnen, da Secukinumab und Ustekinumab unterschiedliche Zulassung haben. Sinnvoll wäre die Populationen laut Zulassung zu bilden und zu untersuchen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 10. Z. 12-14	<p>Anmerkung: Eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen wird von der EMA gefordert.</p> <p>Vorgeschlagen: Von der EMA wird folgendes gefordert: Eine Studiendauer von 8-12 Wochen ist generell ausreichend. Zwischenuntersuchungen nach 4 und 8 Wochen sind zu empfehlen, um den schnellen Wirkeintritt zu beurteilen. Für Medikamente mit langsamen Wirkeintritt kann eine längere Studiendauer notwendig sein.</p> <p>Begründung: Leitlinie zur Studiendauer EMA von 18.11.2004 (2). Die ICH Leitlinie von 1994 ist veraltet und wird durch eine neue im Dezember 2015 ersetzt.(Press release ICH Juni 2015)(3)</p>	<p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.⁴⁸ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p>
	<p>Zusammenfassung:</p> <p>Die Beurteilung des IQWiG basiert leider auf nicht geeigneten Auswertparametern (PASI 100), die die Ergebnisse der Studie verzerren. Die nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen PASI 75 oder 90, wobei EMA PASI 90 explizit als sehr geeignet emp-</p>	

⁴⁸ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fielt, um ein therapeutisches Ansprechen zu untersuchen. Als Studienendpunkt bei schnell wirksamen Medikamenten ist eine Untersuchungsdauer von 12-16 Wochen angemessen. Somit können Parameter wie DLQI, Juckreiz und Schuppung in die Auswertung miteinbezogen werden. Aufgrund der klinischen und statistisch-nachgewiesenen Überlegenheit sollte ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab anerkannt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 18.11.2004 [Zugriff: 20.09.2015].
URL:[www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003329 - 110k - 2013-07-21](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003329-110k-2013-07-21)
2. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Sep;73 (3):400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. Epub 2015 Jun 17.
3. <http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/press-release-ich-steering-committee-meeting-in-fukuoka-june-2015.html>

5.15 Stellungnahme der Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG

.Datum	<< 01.09.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Secukinumab/Cosentyx® >>
Stellungnahme von	<< AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG >>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Inhaltsverzeichnis</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Austauschbarkeit von Biologika 2. Humira für die pädiatrische Psoriasis 3. Gewicht des Psoriasis Patienten 4. Patientenrelevanz PASI 75/90 5. Notwendige Untersuchungen gemäß Fachinformation 6. Jahrestherapiekosten nach Zusatzkosten 	
Nutzen- zen- bewer- tung; Seite 53, Zeile 8 -18	<p>1. <u>Austauschbarkeit von Biologika</u></p> <p>Originalwortlaut:</p> <p>„Seit dem Ablauf des Patentschutzes für Remicade am 15.02.2015 stehen für den Wirkstoff Infliximab 2 Biosimilars zur Verfügung. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr liegen für Remicade bei 22 660,04 € und für Inflectra, als wirtschaftlichstes Biosimilar, bei 17</p>	Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt, so dass bei Wirkstoffen, welche auch als Biosimilars erhältlich sind, ausschließlich diese als wirtschaftlichere Variante dargestellt werden.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>198,74 €. Beide Biosimilars stehen in der aktuellen Version der Anlage 1 zu § 4 Absatz 1 Buchstabe a) des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V [57] und sind somit gegen das Referenzarzneimittel, das sogenannte Originatorprodukt, austauschbar. Da die aktualisierte Vereinbarung zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband zum 01.06.2015 in Kraft trat, das Dossier des pU jedoch bereits zum 29.05.2015 eingereicht wurde, wird dem Vorgehen des pU bei der Auswahl des Präparats für den Wirkstoff Infliximab gefolgt.“</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die hier gemachte Aussage ist so nicht korrekt. Beide genannten Infliximab Biosimilars (Inflixtra® & Remsima®) sind seit dem 01.06.2015 in der Anlage 1 des Rahmenvertrages über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V § 4 Absatz 1 gelistet. Remsima® und Inflectra® sind Bioidenticals und aus diesem Grund untereinander austauschbar. Eine Austauschbarkeit zum Originalprodukt Remicade® ist jedoch gemäß dieser Vereinbarung nicht gegeben.</p> <p>[1]</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 2, Seite 14, Zeile 1 - 5	<p>2. <u>Humira für die paediatrische Psoriasis</u></p> <p>Originalwortlaut:</p> <p>„Adalimumab ist seit 2007 in Deutschland unter anderem zur Therapie der Psoriasis zugelassen (14). Es ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Adalimumab ist seit dem 28. April auch zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren) zugelassen, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.[2]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Adalimumab ist seit 2007 in Deutschland unter anderem zur Therapie der Psoriasis zugelassen (14). Es ist indiziert zur Behandlung der</p>	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.</p> <p><u>Adalimumab ist ebenfalls zur Therapie der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren) zugelassen, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind. [2]</u></p>	
Nutzen- zen- bewer- tung, Seite 52,	<p>3. <u>Gewicht des Psoriasis Patienten</u></p> <p>Originalwortlaut:</p> <p>„Ciclosporin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,5 kg. <u>Der Mikrozensus von 2013 gibt jedoch ein Durchschnittsgewicht</u></p>	Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg ⁴⁹ , entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwi-

⁴⁹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 15-17 & 25- 29	<p><u>von 76,3 kg an [56]. [...] Infliximab wird ebenfalls in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, auch hier sollten zur Berechnung des Verbrauchs 76,3 kg Körpergewicht statt 85,5 kg zugrunde gelegt werden.</u> Da die Erhaltungstherapie alle 8 Wochen verabreicht wird, ergeben sich für die Folgejahre abweichend von den Angaben des pU 6,5 Infusionen pro Jahr bei einer Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>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 [4]. Diese Daten werden gestützt durch die Auswertung des ESPRIT-Registers, die bei knapp 6000 Patienten ein Durchschnittsgewicht von 87 kg gezeigt hat [5]. Das internationale PSOLAR-Register zeigt mit einem mittleren BMI von 30,91</p>	schen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(kg/m ²) über rund 12000 Patienten ebenfalls, dass Psoriasis-Patienten ein i.d.R. deutlich erhöhtes Körpergewicht aufweisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung [6]. Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei Pso-Patienten angepasst ist.	
Nutzen- zen- bewer- tung, Seite 39, Zeile 9 bis Seite 40, Zeile 3	<p>4. <u>Patientenrelevanz PASI 75/90</u></p> <p>Originalwortlaut:</p> <p>„Hinsichtlich der Patientenrelevanz wurde dem pU nur teilweise gefolgt. Abweichend vom pU wurden die Operationalisierungen des PASI auf der Grundlage von PASI 75 bzw. PASI 90, die mittlere Änderung des PASI-Scores zu Woche 24 sowie die Anzahl der Patienten mit Krankheitsschub nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die vom pU zitierten Quellen sind nicht geeignet die vom pU reklamierte Patientenrelevanz dieser Endpunkte zu belegen. In den angegebenen Quellen <u>wurde entweder keine Korrelation zwischen PASI und der dermatologischen Lebensqualität untersucht oder es wurde maximal eine schwache Korrelation gezeigt. In Zusammenschau mit weiteren Quellen wurde deutlich, dass die Datenlage zur Korrelation zwischen PASI und Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heterogen ist</u></p>	Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>und keine eindeutigen Aussagen erlaubt [22,23].</u></p> <p>Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verbesserungen des PASI um weniger als 100 %, also auch bei PASI 75 und PASI 90, Psoriasis-Symptome weiterhin vorhanden sind und den Patienten beeinträchtigen. <u>Demgegenüber kann nur eine Verbesserung des PASI-Scores um 100% (PASI 100), also eine vollständige symptomatische Remission, auch ohne die Verknüpfung mit der Lebensqualität des Patienten, eindeutig als eine patientenrelevante Verbesserung angesehen werden.</u> Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher ausschließlich Auswertungen auf Grundlage des PASI 100 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque- Psoriasis angesehen wird.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Je höher die PASI-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den Psoriasis-Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei stellt der PASI 75 einen wichtigen klinischen Endpunkt dar, der nicht zu vernachlässigen ist, wie auch in einem Artikel von Mattei et al. zur Korrelation von DLQI und PASI publiziert wurde [7]. Hierfür wurden 2014 in einem systematischen Review 13 randomi-</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sierte klinische Studien (RCTs) analysiert. Eine Reduktion des PASI stellte sich demnach als Prädiktor für den DLQI heraus. Die Analyse zeigte über die eingeschlossenen 13 RCTs hinweg eine positive Korrelation beider Parameter. Eine mittlere PASI-Reduktion um mindestens 75% zeigte eine deutliche Verminderung des DLQI und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten. Eine darüber hinausgehende PASI-Reduktion von über 90% könnte darüber hinaus für Patienten einen noch größeren Nutzen bedeuten [7].</p>	
<p>Modul 3A, Seite 111, Zeile 1- 15</p>	<p>5. <u>Notwendige Untersuchungen gemäß Fachinformation Adalimumab (Humira®)</u></p> <p>Bei einer Therapie mit Humira® müssen Patienten laut Fachinformation im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während (einmal pro Quartal) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden (1). Dabei ist zu beachten, dass Patienten im ersten Behandlungsjahr im ersten und im dritten Monat, also zweimal pro Quartal, auf Infektionen untersucht werden sollen. Somit wird im ersten Behandlungsjahr fünfmal und in den Folgejahren viermal auf Infektionen untersucht. Zudem müssen Patienten</p>	<p>Bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen_Vergleichstherapie entsprechend der Fach – und Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p> <p>Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen regelmäßig Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor Beginn der Behandlung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thoraxaufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden. Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Humira® auf eine HBV-Infektion untersucht werden und sollten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden (17).</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Modul 3A, Abschnitt 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sollen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Fachinformation dargestellt werden. Das verantwortliche pU berücksichtigt neben der Fachinformation auch die gemäß Leitlinie empfohlenen zusätzlichen Leistungen. Diese beinhalten eine Vielzahl an Leistungen, die gemäß Fachinformation nicht erforderlich sind. Da Secukinumab aktuell noch nicht in der</p>	<p>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 Secukinumab nicht erforderlich.</p> <p>Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁵⁰. 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.</p>

⁵⁰ „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 (letzter Zugriff 26.10.2015)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinie aufgenommen ist, kann daher auch kein konsistenter Vergleich der zusätzlich notwendigen Leistungen gemäß Leitlinie erfolgen. Zwangsläufig ist daher auch nur die geforderte Aufschlüsselung der zusätzlichen GKV-Leistungen gemäß Fachinformation ziel führend.</p> <p>Bezüglich der Untersuchung auf Infektionen, sollte bei der Verordnung von Humira® bei jedem Patientenkontakt eine Überprüfung des Gesundheitszustandes des Patienten erfolgen. Lediglich bei Verdachtsdiagnosen aufgrund klinischer Anzeichen/Symptomen werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fällig (z.B. Tuberkulintestung). Dementsprechend handelt es sich hierbei um eine Leistung, die nicht zwangsläufig zu zusätzlichen Kosten führt und muss daher als Eventualposition verstanden werden.</p> <p>Neben der Untersuchung auf Infektionen müssen Patienten gemäß Fachinformation von Humira® vor Einleitung der Behandlung auf aktive sowie auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Ebenfalls müssen Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Entgegen der Angaben vom Dossier verantwortlichen pU, sollen gemäß Fachinformation von Humira®, Patienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten ohne vorausgegangene PUVA-Therapie ist eine Hautkrebsuntersuchung daher gemäß Fachinformation nicht zwingend notwendig. Dementsprechend ist die vom pU benannte zusätzlich notwendige GKV-Leistung „Hautkrebsuntersuchung (vor und während der Behandlung)“ als Eventualposition zu verstehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei einer Therapie mit Humira® müssen Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach Behandlung mit Humira engmaschig überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Humira müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests (z.B. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Patienten müssen zudem vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden.[2]</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
Modul 3A, Seite 113, Zeile 17-28 & Seite 114, Zeile 4- 5	<p>Originalwortlaut:</p> <table border="1" data-bbox="360 582 1120 1228"> <tr> <td colspan="2">Untersuchung auf Infektionen:</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper – Immunoassay (nur 1x vor Therapie) (EBM: 32575)</td> <td>4,10</td> </tr> <tr> <td>Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)</td> <td>0,40</td> </tr> <tr> <td>GOT (EBM: 32069)</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>GPT (EBM: 32070)</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>Gamma-GT (EBM: 32071)</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200)^c</td> <td>0,92 (9 Punkte)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Summe vor der Therapie: 6,17</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Summe während der Therapie: 2,07</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Summe nach der Therapie: 2,07</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Test auf latente und aktive Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme:</td> </tr> <tr> <td>Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670)</td> <td>58,00</td> </tr> <tr> <td>Tuberkulintestung^d (EBM: 02200)</td> <td>0,92 (9 Punkte)</td> </tr> <tr> <td>Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen (EBM: 34241)</td> <td>15,61 (152 Punkte)</td> </tr> <tr> <td>Konsiliarpauschale 6. bis 59. Lebensjahr ^{a,d} (EBM: 24211)</td> <td>4,52 (44 Punkte)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Summe gesamt: 79,05</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Summe Tuberkulinhauttest und Konsiliarpauschale für Ustekinumab:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5,44</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)</td> <td>21,98 (214 Punkte)</td> </tr> </table> <p>Anmerkungen: Die aufgeführten Leistungen Untersuchungen auf Infektionen entsprechen nicht den in der Fachinformation von Humira® geforderten Untersuchungen. Die vom Dossier verantwort-</p>	Untersuchung auf Infektionen:		HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper – Immunoassay (nur 1x vor Therapie) (EBM: 32575)	4,10	Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)	0,40	GOT (EBM: 32069)	0,25	GPT (EBM: 32070)	0,25	Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25	Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) ^c	0,92 (9 Punkte)	Summe vor der Therapie: 6,17		Summe während der Therapie: 2,07		Summe nach der Therapie: 2,07		<hr/>		Test auf latente und aktive Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme:		Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670)	58,00	Tuberkulintestung ^d (EBM: 02200)	0,92 (9 Punkte)	Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen (EBM: 34241)	15,61 (152 Punkte)	Konsiliarpauschale 6. bis 59. Lebensjahr ^{a,d} (EBM: 24211)	4,52 (44 Punkte)	Summe gesamt: 79,05		Summe Tuberkulinhauttest und Konsiliarpauschale für Ustekinumab:		5,44		<hr/>		Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen:		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	21,98 (214 Punkte)	
Untersuchung auf Infektionen:																																														
HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper – Immunoassay (nur 1x vor Therapie) (EBM: 32575)	4,10																																													
Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)	0,40																																													
GOT (EBM: 32069)	0,25																																													
GPT (EBM: 32070)	0,25																																													
Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25																																													
Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) ^c	0,92 (9 Punkte)																																													
Summe vor der Therapie: 6,17																																														
Summe während der Therapie: 2,07																																														
Summe nach der Therapie: 2,07																																														
<hr/>																																														
Test auf latente und aktive Tuberkulose, inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme:																																														
Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670)	58,00																																													
Tuberkulintestung ^d (EBM: 02200)	0,92 (9 Punkte)																																													
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen (EBM: 34241)	15,61 (152 Punkte)																																													
Konsiliarpauschale 6. bis 59. Lebensjahr ^{a,d} (EBM: 24211)	4,52 (44 Punkte)																																													
Summe gesamt: 79,05																																														
Summe Tuberkulinhauttest und Konsiliarpauschale für Ustekinumab:																																														
5,44																																														
<hr/>																																														
Regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen:																																														
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	21,98 (214 Punkte)																																													

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	lichen pU abgebildeten Untersuchungen entsprechen den in der Leitlinie empfohlenen Untersuchungen. Zudem wird in der Leitlinie die Untersuchung hinsichtlich HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper Immun Assay lediglich bei Risikopatienten empfohlen. Hinsichtlich des Tests auf latente und aktive Tuberkulose wird gemäß der aktuellen Empfehlung des Robert-Koch-Instituts initial die sogenannten Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) empfohlen. Eine parallele Anwendung eines Tuberkulinhauttests und eines Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) wird hingegen nicht empfohlen.[3] Daher ist nicht davon auszugehen, dass sowohl Kosten für eine Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen als auch für eine Tuberkulintestung anfallen.				
Modul 3A, Seite 143, Zeile 1- 18	<p>6. Jahrestherapiekosten nach Zusatzkosten Originalwortlaut:</p> <table border="0"> <tr> <td>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthera-</td> <td>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</td> <td>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</td> </tr> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthera-	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	Bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach – und Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthera-	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro			

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>pie)</p> <p>Subpopulation B</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Adalimumab (Humira®)</p> <p>Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens:</p> <p>1. Behandlungsjahr: AK: 22.285,69 ZK: 145,03 Summe: 22.430,72</p> <p>Folgejahr: AK: 21.463,34 ZK: 30,26 Summe: 21.493,60</p> </td> <td style="vertical-align: top; padding-left: 20px;"> <p>Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens:</p> <p>1. Behandlungsjahr: AK: 524.493.714,15 ZK: 3.413.281,05 Summe: 527.906.995,20</p> <p>Folgejahr: AK: 505.139.706,90 ZK: 712,169,10 Summe: 505.851.876,00</p> </td> </tr> </table> <p>Anmerkung:</p>	<p>Adalimumab (Humira®)</p> <p>Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens:</p> <p>1. Behandlungsjahr: AK: 22.285,69 ZK: 145,03 Summe: 22.430,72</p> <p>Folgejahr: AK: 21.463,34 ZK: 30,26 Summe: 21.493,60</p>	<p>Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens:</p> <p>1. Behandlungsjahr: AK: 524.493.714,15 ZK: 3.413.281,05 Summe: 527.906.995,20</p> <p>Folgejahr: AK: 505.139.706,90 ZK: 712,169,10 Summe: 505.851.876,00</p>	<p>Kosten berücksichtigt.</p> <p>Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.</p> <p>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 Secukinumab nicht erforderlich.</p> <p>Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁵¹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ,</p>
<p>Adalimumab (Humira®)</p> <p>Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens:</p> <p>1. Behandlungsjahr: AK: 22.285,69 ZK: 145,03 Summe: 22.430,72</p> <p>Folgejahr: AK: 21.463,34 ZK: 30,26 Summe: 21.493,60</p>	<p>Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens:</p> <p>1. Behandlungsjahr: AK: 524.493.714,15 ZK: 3.413.281,05 Summe: 527.906.995,20</p> <p>Folgejahr: AK: 505.139.706,90 ZK: 712,169,10 Summe: 505.851.876,00</p>			

⁵¹ „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 (letzter Zugriff 26.10.2015)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der oben ausführlichen Darstellung, sind die vom Dossier verantwortlichen pU die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu hoch veranschlagt worden. Es sind lediglich gemäß Fachinformation folgende zusätzliche Leistungen für alle Patienten zwingend notwendig:</p> <p>Zusatzkosten im ersten Jahr:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1x Test auf latente und aktive Tuberkulose (Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN-γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusatzkosten pro Patient im ersten Jahr: 58,00 EUR; EBM 32670 • 1x Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusatzkosten pro Patient im ersten Jahr: 15,61 EUR; EBM 34241 • 1x Konsilarpauschale 6. bis 59. Lebensjahr <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusatzkosten pro Patient im ersten Jahr: 4,52 EUR; EBM24211 • 1x Test auf eine HBV-B Infektion (HBs-Antikörper) 	<p>kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>○ Zusatzkosten pro Patient im ersten Jahr: 5,50 EUR; EBM: 32617 Zusatzkosten pro Patient im ersten Jahr insgesamt: 83,63 EUR Zusatzkosten im zweiten Jahr: / Dementsprechend verändern sich die berechneten Jahrestherapiekosten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <table border="1" data-bbox="324 858 1182 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="324 858 593 1090">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="593 858 884 1090">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> <th data-bbox="884 858 1182 1090">Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="324 1090 593 1369">Subpopulation B Adalimumab (Humira®)</td> <td data-bbox="593 1090 884 1369">Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens: 1. Behandlungsjahr:</td> <td data-bbox="884 1090 1182 1369">Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens: 1. Behandlungsjahr:</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	Subpopulation B Adalimumab (Humira®)	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens: 1. Behandlungsjahr:	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens: 1. Behandlungsjahr:	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro						
Subpopulation B Adalimumab (Humira®)	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens: 1. Behandlungsjahr:	Arzneimittelkosten auf Basis der Packung 40 mg x 6 Fertigspritzen oder –pens: 1. Behandlungsjahr:						

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="0"> <tr> <td>AK: 22.285,69</td> <td>AK: 524.493.714,15</td> </tr> <tr> <td>ZK: 83,63</td> <td>ZK: 2.135.492,05</td> </tr> <tr> <td>Summe: 22.369,32</td> <td>Summe:</td> </tr> <tr> <td>Folgejahr:</td> <td>526.629.206,20</td> </tr> <tr> <td>AK: 21.463,34</td> <td>Folgejahr:</td> </tr> <tr> <td>ZK: 0</td> <td>AK: 505.139.706,90</td> </tr> <tr> <td>Summe: 21.463,34</td> <td>ZK: 0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Summe:</td> </tr> <tr> <td></td> <td>505.139.706,90</td> </tr> </table>	AK: 22.285,69	AK: 524.493.714,15	ZK: 83,63	ZK: 2.135.492,05	Summe: 22.369,32	Summe:	Folgejahr:	526.629.206,20	AK: 21.463,34	Folgejahr:	ZK: 0	AK: 505.139.706,90	Summe: 21.463,34	ZK: 0		Summe:		505.139.706,90	
AK: 22.285,69	AK: 524.493.714,15																			
ZK: 83,63	ZK: 2.135.492,05																			
Summe: 22.369,32	Summe:																			
Folgejahr:	526.629.206,20																			
AK: 21.463,34	Folgejahr:																			
ZK: 0	AK: 505.139.706,90																			
Summe: 21.463,34	ZK: 0																			
	Summe:																			
	505.139.706,90																			

Literaturverzeichnis

- [1] GKV Spitzenverband. Änderungsvereinbarung zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V § 4 Absatz 1, Anlage 1 in der Fassung vom 15.06.2012 [online]. 09.09.2015 [Zugriff: 09.09.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/20150530_AM_Aenderungsvereinbarung_Anlage_1_RV129SGBV.pdf.
- [2] AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: Juli/2015). 2015.
- [3] Robert Koch-Institut. Tuberkulose - RKI-Ratgeber für Ärzte vom 21.02.2013 [online]. 09.09.2015 [Zugriff: 09.09.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html;jsessionid=9C5720CCDC43921288DE6C51F33DD58E.2_cid381#doc2374486bodyText9
- [4] PsoBest-Register, Zwischenauswertung, Datenstand 31.12.2014
- [5] “Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis”, Menter et al., Journal of the American Academy of Dermatology 73.3 (Sep 2015): 410-419.e6
- [6] “Safety Observations in 12095 Patients With Psoriasis Enrolled in an International Registry (PSOLAR): Experience With Infliximab and Other Systemic and Biologic Therapies”, Gottlieb et al., JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY 13.12 (Dec 2014): 1441-1448
- [7] “Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies.”, Mattei et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):333-7

5.16 Stellungnahme PD Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber

Datum	20. September 2015
Stellungnahme zu	Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab in der second-line Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
Stellungnahme von	<i>PD. Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber</i> Oberarzt Universitätshautklinik Essen - Leiter Psoriasis Schwerpunkt Leiter des PsoNet Ruhr

Stellungnehmer: PD. Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Woche 24, bei einer Teilmenge des Gesamtkollektives (Subpopulation), lag nicht im statistisch gepowerten Bereich der Studie, da sowohl ein anderer Parameter als auch ein anderer Zeitpunkt herangezogen wurden. Selbst in dieser Subpopulation und am nicht primären Zeitpunkt der statistischen Planung der Studie, wurde jedoch, obwohl hierfür keine Signifikanz zu erwarten sein müsste, eine Signifikanz sowohl in der PASI 75 als auch in der PASI 90 Antwort gezeigt.</p> <p>2:Es ist nicht nachzuvollziehen aus welchen Grund Woche 24 ein sinnvollerer als auch höherwertiger Zeitpunkt für die Auswertung als auch Bewertung von Secukinumab sein soll als dies Woche 16 darstellt, da es sich schließlich um potentiell lebenslange Krankheitsverläufe der Patienten handelt.</p> <p>3: Unverständlich und vollkommen an der Realität vorbei ist die Auffassung des IQWiG, dass eine absolute oder vollkommene Remission (PASI 100) bei der Therapie Psoriasis vulgaris ein relevantes oder gar sinnvolles Zielkriterium darstellt. Die PASI 100 Antwort stellt kein in der Praxis oder in der Klinik gebräuchliches Instrument dar. Sowohl in der aktuellen deutschen S3 Leitlinie als auch in den europäischen Leitlinien der Psoriasis stellt die PASI 75% Reduktion die Richtgröße für den Therapie-</p>	<p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.⁵² Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75</p>

⁵² EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Stellungnehmer: PD. Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erfolg dar (1). Selbst bei einer Reduktion des PASI um lediglich 50% kann eine Therapie weitergeführt werden, falls die Lebensqualität des Patienten gut ist (DLQI<5). Der Verweis des IQWiG auf die deutsche S3 Leitlinie, dass eine PASI100 Antwort gefordert und/oder Ziel der Psoriasis therapie darstelle muss als Fehlinterpretation oder Missverständnis gewertet werden, auch wenn grundsätzlich und intentionell ärztliches Handeln eine Heilung respektive Vollremission eine Erkrankung als Ziel haben sollte. Das dies nicht immer möglich und zulassungsrelevant ist, ist an Bewertungsmaßstäben und AMNOG Verfahren onkologischer Medikamente abzulesen.</p> <p>In allem mir bekannten Schwerpunktzentren, als auch in dem von mir geleiteten Schwerpunkt und PsoNet stellt die PASI100 Reduktion kein realistisches Therapieziel dar, sondern primär die in der Leitlinie beschriebene PASI75 Reduktion.</p> <p>Dass überhaupt über eine Anhebung von Therapiezielen auf eine PASI90 Reduktion, gesprochen und darüber nachgedacht wird, liegt nicht zuletzt daran, dass durch die Studienergebnisse insbesondere der IL17-Antikörper eine PASI90 Reduktion erstmal bei einem relevanten Patientenanteil erreichbar geworden ist, was bis dahin so nicht möglich erschien. Aus Patientensicht würde dies ebenfalls wünschenswert und sinnvoll sein, da die gemessene dermatologische Lebensqualität (DLQI) bei einer PASI90 Reduktion bei 15-20% der Patienten mehr einen DLQI Wert von 0 oder 1 erreicht, was einer Beschwerdefreiheit durch die Schuppenflechte gleich kommt, als dies im Vergleich zu Patienten mit einer PASI 75 Reduktion der Fall ist (3).</p>	<p>bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: PD. Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine 100% Reduktion des PASI bzw. eine PASI100 Antwort kann und wird nicht zur Beurteilung einer Therapieeffektivität dienen können. Die Psoriasis vulgaris stellt eine chronische entzündliche Erkrankung dar, welche bei einem Teil der Patienten einen stärkeren schubweisen Charakter aufweist, als auch durch patientenbezogene Faktoren beeinflusst werden kann. Selbst bei nahezu vollkommener Symptomkontrolle kann es intermittierend zu Haut- und/oder Nagelveränderungen kommen. Es ist nicht definiert wie mit diesen Therapiesituationen umzugehen ist und ob auch in einer derartigen Situation von einem PASI100 gesprochen werden kann. Zudem ist es aktuell selbst mit den in Studien gezeigten Ansprechraten effektiver neuer Substanzen nicht möglich, bei mehr als der Hälfte der Patienten eine PASI100 Reduktion zu ermöglichen. Somit ist eine PASI100 Reduktion aktuell auch kein realistisches Therapieziel. Therapieziele stellen realistisch erreichbare und gut definierte Meilensteine in der Therapie dar, welche unmittelbare Konsequenzen aufwerfen wenn sie nicht erreicht werden. Im Fall der Therapie der Psoriasis hieße dies: intensivieren der Therapie oder umsetzen der Therapie. Konsequenter weitergedacht hätte ein PASI100 als Therapieziel zur Folge, dass bei einem überwiegenden Anteil der aktuell (sehr gut) therapierten Patienten die Therapie intensiviert (verstärkt) oder umgestellt werden müsste. Jedoch stehen wie beschrieben keine Präparate zur Verfügung, welche dies leisten könnten, womit wir faktisch keine Behandlungsmöglichkeiten hätten.</p> <p>Sowohl aus dem eigenen Netzwerk, als auch aus den deutschen Registerdaten ist bekannt, dass Lebensqualität bei einer PASI90 Reduktion</p>	

Stellungnehmer: PD. Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutlich höhere Anteile an DLQI 0 oder 1 aufweist als dies bei einer PASI 75 oder PASI50 Reduktion der Fall ist. Auch aus diesem Grunde wird die PASI90 Reduktion als potentiell neues, in Zukunft erstrebenswertes Therapieziel diskutiert (2). Es zeigt sich jedoch kein größerer Nutzen für den Patienten gemessen am DLQO 0 oder 1 bei Erreichen einer PASI100 Antwort, verglichen zu einer PASI90 Antwort.</p> <p>Dies ist insofern relevant, da wie aufgezeigt sowohl aus klinischer als auch aus Patientensicht eine PASI90 Reduktion der bewertungsrelevante Faktor sein sollte und eben nicht die PASI100 Reduktion.</p> <p>Secukinumab hat (in der dafür nicht gepowerten Studie, trotzdem) in Woche 24 signifikant mehr Patienten mit einer PASI75 Reduktion (entsprechend aktuellem Leitlinienziel) als auch einer PASI90 Reduktion als Ustekinumab, in einem Patientengut was auf das Label von Ustekinumab und nicht auf Secukinumab vordefiniert wurde. Somit zeigt Secukinumab in allen klinisch sinnvollen- und relevanten Parametern eine Überlegenheit gegenüber Ustekinumab und ist ergo Secukinumab auch zu bescheinigen.</p> <p>Unverständlich und medizinisch nicht nachvollziehbar bleibt in der Gesamtbetrachtung weiterhin unklar aus welchen Gründen die EMA und das IQWiG zu derart unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit gelangen.</p> <p>Secukinumab hat sich sowohl in den klinischen Studien als auch in der kurzen Zeit seit Zulassung als zwingend notwendiges Medikament zur Behandlung der potentiell lebenslang behandlungsbedürftigen Erkrän-</p>	

Stellungnehmer: PD. Dr. med. Andreas Karl Rudolf Körber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kung Psoriasis etabliert. Insbesondere bei den Patienten die unter den aktuell verfügbaren Präparaten keine Wirkung mehr zeigten. Gerade an Schwerpunktzentren zeigt sich eine zu beachtende und weiter wachsende Zahl an Patienten mit einem Wirkverlust gegenüber TNF alpha Antagonisten und Ustekinumab, welche alternativ keine weiteren zugelassenen Behandlungsoptionen mehr haben.</p> <p>Zusammenfassend muss aus klinischer Sicht und aus der Sicht der vertretenen, patientenversorgenden Experten für die ärztliche Versorgung der Psoriasis festgestellt werden, dass die zur Nutzenbewertung herangezogenen Argumentationsstränge des IQWiG die einer Nutzung des PASI100 zur Bewertungsgrundlage münden, de facto unrealistisch und für den Patientennutzen wie beschrieben ohne Zusatzwert sind. Die Beurteilung des IQWiG kann dementsprechend nicht standhalten da der falsche Bewertungsparameter gewählt wurde (PASI100). Bei der Betrachtung des relevanten Faktors PASI90 zeigt sich eine Signifikanz in Woche 24 gegenüber Ustekinumab. Durch die gezeigte Analogie des DLQI und der PASI90 Antwort in Bezug auf DLQI 0,1 muss zudem auch eine Bewertung anderer Zeitpunkte außer Woche 24 zugelassen werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten
Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1: Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Müller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft; Berufsverband Deutscher Dermatologen. Arch Dermatol Res. 2012 Mar;304 (2):87-113

2 : Puig L. JEADV. 2015 Apr;29 (4):645-8

5.17 Stellungnahme Prof. Dr. B. Bonnekoh

Datum	<< 22. September 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Secukinumab / Cosentyx >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. B. Bonnekoh / Univ.-Hautklinik Magdeburg >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Siehe nachfolgende ausführliche Stellungnahme	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Siehe nachfolgende ausführliche Stellungnahme.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zu bejahender Zusatznutzen von Secukinumab in Fragestellung A (mit aber Einschränkung durch das Wirtschaftlichkeitsgebot).</p>	<p>Zu Punkt 1: Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Zu Punkt 2: Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studien-dauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.</p> <p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich</p>

		<p>ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.⁵³ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p> <p>Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie auf der Methothrexat-Seite (CHAMPION) aufgrund ihres direkten Vergleiches von Methotrexat gegenüber Placebo, die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie unter Berücksichtigung von Methotrexat als auch Fumarsäureestern, Ciclosporin und Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB) adäquat umgesetzt wurde. Methotrexat kann zwar für einen Teil der Patienten die optimal gewählte Therapieoption sein, aber es ist nicht sichergestellt ob auch andere Therapieauswahlmöglichkeiten in Frage gekommen wären.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich aus dem vorgelegten indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufweisen.</p>
--	--	---

⁵³ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

	<p>Anmerkung: Siehe nachfolgende ausführliche Stellungnahme.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zu bejahender Zusatznutzen von Secukinumab in Fragestellung B.</p>	<p>Zu Punkt 3:</p> <p>Für die Patienten der Patientenpopulation B (bestehend aus Teilpopulation B1 mit Biologika-Vorbehandlung und Teilpopulation B2 ohne Biologika-Vorbehandlung) findet sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein signifikanter Vorteil zugunsten des Secukinumab-Arms, der in einem geringen Zusatznutzen resultiert. Die Auswertungen des Endpunktes DLQI-Responder zeigten für die gesamte Patientenpopulation B unabhängig von der Biologika-Vorbehandlung eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab gegenüber Ustekinumab. Dieser Lebensqualitätsvorteil wird insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere und des chronischen rezidivierenden Verlaufs der Erkrankung „Plaque-Psoriasis“ positiv bewertet.</p> <p>Aus den signifikanten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten Remission (PASI 100) und Response (PASI 75, bzw. PASI 90), welche die Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung abbilden, ergibt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Secukinumab. Die Response gemessen mit Hilfe des PASI 75 sowie PASI 90 zeigt eine deutliche Verbesserung zugunsten des Secukinumab-Arms. Auch bei dem kumulativen Anteil der Patienten, die im Studienverlauf das Ereignis PASI 75 oder 90 beziehungsweise eine Remission (PASI 100) erreicht hatten, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Secukinumab.</p> <p>Für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung liegt eine konstante Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika vor, so dass ausschließlich für Teilpopulation B1 (Patienten mit Biologika-Vorbehandlung) hinsichtlich der Verbesserung der Symptome Juckreiz, Schmerzen und Schuppung ein signifikanter sowie auch relevanter Vorteil zugunsten von Secukinumab vorliegt, welcher in einem nicht quantifizierbarer Zusatznutzen re-</p>
--	---	--

		<p>sultiert.</p> <p>Zusammenfassend zeigt die Bewertung der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich positive Effekte, unterstützend dazu ergeben sich keine Nachteile von Secukinumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen für Teilpopulation B1 (mit Biologika-Vorbehandlung) als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p>Für Teilpopulation B2 (ohne Biologika-Vorbehandlung) lässt sich aufgrund der positiven Effekte beim Morbiditätsendpunkt PASI und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Für Patienten der Teilpopulation B2 werden die Effekte von Secukinumab deshalb in der Gesamtschau als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierlevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.</p> <p>Zu Punkt 4:</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Zu Punkt 5/ 6/ 7::</p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardin-</p>
--	--	--

		<p>strument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Remission (PASI 100)</i></p> <p>Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.</p> <p><i>Response (PASI 75 bzw. PASI 90)</i></p> <p>Für beide Response Schwellenwerte, PASI 75 bzw. PASI 90, zeigte</p>
--	--	---

		<p>sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response (PASI 75: RR 1,23 [95%-KI 1,08;1,41]; p-Wert 0,001; PASI 90: RR 1,28 [95%-KI 1,06;1,54]; p-Wert 0,008) als auch hinsichtlich des kumulativen Anteils der Patienten, die den PASI 75 bzw. PASI 90 während des Studienverlaufes erreicht haben (PASI 75: HR 1,39 [95%-KI 1,11;1,76]; p-Wert 0,005; PASI 90: HR 1,46 [95%-KI 1,14;1,86]; p-Wert 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein positiver Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor. Die Ergebnisse zeigen ferner die gleiche Effektrichtung, so dass sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab ableiten lässt.</p> <p>:</p>
--	--	---

Stellungnahme zu IQWiG-Bericht Nr. 322

„Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“

(Version 1.0 mit Stand vom 28.08.2015)

seitens

Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh

(Facharzt für Dermatologie u. Venerologie / Allergologie / Berufsdermatologie /

Medikamentöse Tumortherapie / Dermatohistologie)

Leitender Oberarzt und Stellvertretender Klinikdirektor

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

vom

22. September 2015

Anmerkung (Vorwort)

Am 24. Mai 2014 hat die 67. Vollversammlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Beschluss gefasst, die Psoriasis in die Liste der „serious non-communicable diseases“ (NCD) aufzunehmen.

Dies weist auch auf den anhaltenden erheblichen Therapie-Bedarf bei dieser hoch chronischen Erkrankung hin.

[gpk, Gesellschaftspolitische Kommentare, Sonderausgabe Nr. 1/2014]

Im folgenden soll zu ausgewählten zentralen, aus hiesiger Sicht kritischen Punkten der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung genommen werden.

Punkt 1: Die Fragestellung der IQWiG-Nutzenbewertung lautet [als Zitat/Exzerpt in kursiver Schrift, S. 3 - 4]:

„Das Ziel der vorliegenden Bewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Dabei ergeben sich, je nach Vorbehandlung, 2 Fragestellungen. Diese sind in (nachfolgender) Tabelle dargestellt.

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
A	<i>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind^b</i>	<i>Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)</i>
B	<i>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt</i>	<i>Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab</i>

*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. Für die Fragestellung A wählt der pU Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie.*

b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der G-BA hat für die Fragestellung A eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Abweichend vom G-BA benennt der pU Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie. Für Fragestellung B folgt der pU der Festlegung des G-BA und wählt Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz. In der Bewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen werden.“ [S. 3 - 4]

Stellungnahme von Prof. Bonnekoh zu Punkt 1:

1.1) Der Begriff „Patientenindividuell optimiert“ zur weitergehenden Charakterisierung der zweckmäßigen Vergleichsgruppe kann keineswegs so verstanden werden, dass unter dem hier dargestellten Spektrum der konventionellen Therapieverfahren das jeweils optimale Therapieverfahren heranzuziehen wäre. Eine derartige Vorgabe würde jeden realisierbaren Rahmen eines Studien-Designs bzw. Wirksamkeitsvergleichs sprengen: müsste doch jeder Patient zunächst sämtliche konventionelle Therapie-Verfahren - quasi unter den strikten Bedingungen einer klinischen Studie - durchlaufen, mit dann immer noch nur bedingter Vergleichbarkeit aufgrund wechselnder zeitlicher Lebensphasen mit unterschiedlichen Lebensumständen (Komorbidität, Komedikation, jahreszeitliche Einflüsse etc.). Insofern wird von hier stellungnehmender Seite wesentlich opponiert gegen die Argumentation in der IQWiG-Nutzenbewertung, wie im folgenden dann noch einmal im weiteren Detail dargelegt.

1.2) Der Vorschlag „orale PUVA“ in die Gruppe einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aufzunehmen, erscheint äußerst kritisch, da erwiesenermaßen diese orale PUVA-Therapie zu einer signifikanten Steigerung von Haut-Krebs (spinozellulären Karzinomen und malignen Melanomen) führt.

Punkt 2: Die Ergebnisse für Fragestellung A der IQWiG-Nutzenbewertung lauten [Exzerpt/Zitat in kursiver Schrift; S. 4]:

„Ergebnisse für Fragestellung A: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind

Für die Fragestellung A legte der pU keine direkt vergleichenden Studien vor.

Der pU legte einen indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo vor. Der indirekte Vergleich war für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die vom pU eingeschlossenen Studien nicht die Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllten. Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, die eine dauerhafte Therapie erfordert, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.

Bei den vom pU auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE betrug die Studiendauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug bei der vorgelegten Studie CHAMPION die Studiendauer für den randomisierten Vergleich 16 Wochen. Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie CHAMPION aufgrund ihres Vergleiches (Methotrexat vs. Placebo), die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie umgesetzt wurde.

Somit lagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind, keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“

Stellungnahme von Prof. Bonnekoh zu Punkt 2:

2.1) Das Argument, dass der indirekte Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat über den Brückenkomparator Placebo grundsätzlich und allein deshalb für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, da die Beobachtungsdauer nur 12 bzw. 16 Wochen beträgt, wie vom IQWiG dargelegt, kann so nicht geteilt werden. So zeigt sich bereits nach 12 Wochen Therapie eine deutliche, signifikante Differenz in der Wirksamkeit von Secukinumab und Methotrexat zugunsten ersterem. Empirisch ist für sämtliche systemische medikamentöse Therapieverfahren bei der Psoriasis bekannt, dass sich ein derartiger signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt Woche 12 stringent bis zum Zeitpunkt Woche 24 extrapoliert. In diesem Kontext stellt sich auch die wesentliche ethische Frage, inwieweit bei einem derartig deutlichen Unterschied in der Wirksamkeit von zwei Therapieverfahren eine Verlängerung der Studiendauer auf das Doppelte gerechtfertigt wäre.

2.2) Wie bereits obig unter Punkt 1.1) dargelegt, wird der Begriff und die Definition einer „patientenindividuell optimierten“ Vergleichstherapie seitens des IQWiG für einen realistischen Studien-Kontext implausibel und damit unzutreffend ausgelegt.

2.3) Im Gegensatz zu der Einschätzung des IQWiG wird hier also der Standpunkt vertreten, dass Secukinumab gegenüber Methotrexat hinsichtlich der Wirksamkeit und auch der Nebenwirkungen sehr wohl einen Zusatznutzen bietet.

2.4) Desweiteren besteht sicherlich eine indirekte Evidenz, dass sich hinsichtlich der Wirksamkeits-/Nebenwirkungs-Ratio für Secukinumab auch ein Zusatznutzen gegenüber Fumaraten und Ciclosporin ableiten lässt (siehe entsprechende Fachinformationen der beiden letztgenannten Medikamente).

Punkt 3: Die Ergebnisse für Fragestellung B der IQWiG-Nutzenbewertung lauten [Exzerpt/Zitat in kursiver Schrift, S. 4 - 6]:

„Ergebnisse für Fragestellung B: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (CAIN457A2317).

Studiencharakteristika

Die Studie CAIN457A2317 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Secukinumab mit Ustekinumab verglichen. In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten erkrankt waren und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien oder Phototherapien oder systemischen Therapien nur unzureichend therapiert wurden. Somit wurden in die CAIN457A2317 auch Patienten eingeschlossen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Der pU legte jedoch Auswertungen einer Teilpopulation der Studie CAIN457A2317 vor, in die ausschließlich solche Patienten eingingen, bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung B relevante Teilpopulation adäquat ab und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im Secukinumab-Arm erhielten die Patienten...

Patienten im Ustekinumab-Arm erhielten ..

In der zweiten Behandlungsphase wurde das Behandlungsregime der Erhaltungstherapie fortgesetzt.

Die Studie ist noch laufend und die vorliegende Bewertung basiert auf Auswertungen einer geplanten Interimsanalyse nach 24 Wochen.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotenzial ... wurde ... als niedrig eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Behandlungswoche 24 trat in der Studie CAIN457A2317 kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 100)

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung

Für die Symptomatik, erhoben mit den Endpunkten **Schmerz, Juckreiz und Schuppung**, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (Euro Quality of Life-5, Dimension visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den Endpunkt DLQI lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Allerdings zeigte sich für diesen Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Deshalb war eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll. Dabei blieb bei den männlichen Patienten der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei Frauen lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Secukinumab vor, das Ausmaß war jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergab sich weder für Männer noch für Frauen ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“

Stellungnahme von Prof. Bonnekoh zu Punkt 3:

3.1) Zunächst ist zu betonen, dass sich in den o.g. Studien-Daten bezüglich der Nebenwirkungen/Therapie-Sicherheit ein signifikanter, wenn auch geringer Unterschied zugunsten von Secukinumab zeigt: und zwar in der Gruppe der Patienten weiblichen Geschlechts für den Parameter „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. – Somit ergeben sich sehr wohl in dieser Hinsicht Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Secukinumab.

3.2) Was die Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab angeht, so kann es keinerlei Zweifel an der Überlegenheit der ersteren Therapie geben. Diesbezüglich ist auf die folgende jüngste Publikation zu verweisen:

D. Thaci et al.: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol Vol. 73, 400- 409, Sept. 2015.

In dieser CLEAR-Studie erwies sich bezüglich der PASI-90-Antwort zum Zeitpunkt Woche 16 Secukinumab (79,0%) gegenüber Ustekinumab (57,6%) überlegen ($p < 0.0001$). Die 100%-Besserung-Rate zum Zeitpunkt Woche 16 im Bezug auf den Ausgangs-PASI war für Secukinumab (44,3%) höher als für Ustekinumab (28,4%) ($p < 0,0001$). Die $\geq 75\%$ -Besserung-Rate zum Zeitpunkt Woche 4

war für Secukinuamb (50,0%) gegenüber Ustekinumab (20,6%) ebenfalls höher ($p < 0,0001$). Gleichmaßen zeigte sich zum Zeitpunkt Woche 16 zugunsten Secukinumab vs. Ustekinumab eine signifikante Besserung der Lebensqualität, wie sie mit dem DLQI erfaßt wurde ($p < 0,0001$).

3.3) Eine aktuelle Meta-Analyse ergibt das folgende Ranking in absteigender antipsoriatischer Therapie-Wirksamkeit: Secukinumab, Ustekinumab, Adalimumab, Etanercept und Apremilast. Dieser Analyse zufolge besteht eine maximale Wirksamkeit für Infliximab, was sich aber durch dessen Praktikabilitäts-Nachteil der i.v. Applikation und einen hohen murinen Peptidanteil mit diesbezüglichen Risiken einer Unverträglichkeit (Anaphylaxie) wie auch Bildung von anti-drug-antibodies relativiert (A. Nast et al.: Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol 2015 Jun 5 [Epub ahead of print]).

3.4) In besonderer Weise zweifelhaft erscheint, dass seitens des IQWiG bezüglich der Morbidität/Wirksamkeit i.e.S. nur der PASI-100 herangezogen wurde, worauf im folgenden noch näher einzugehen ist.

Punkt 4: Die zusammenfassende Beurteilung der IQWiG-Nutzenbewertung lautet wie folgt [als Zitat/Exzerpt in kursiver Schrift; S.6 - 7]

„Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind (Fragestellung A), kein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Erwachsene 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 (Fragestellung B), ergibt sich ebenfalls kein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: ...

c: Der pU wählt Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie. Dieser Vorgehensweise wird nicht gefolgt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.“

Stellungnahme von Prof. Bonnekoh zu Punkt 4:

4.1) Gänzlich abweichend von der Einschätzung des IQWiG wird aus hier stellungnehmender Position angesichts der obigen Argumentation (Punkte 1 bis 3) für Secukinumab ein Zusatznutzen für Fragestellung A und Fragestellung B, d.h. für die beiden obig definierten Patientengruppen bzw. Indikationen gesehen.

Punkt 5: Darlegung der IQWiG-Nutzenbewertung bezüglich PASI-100-Vergleich Secukinumab vs. Ustekinumab [als Zitat/Exzerpt in kursiver Schrift; S. 18]

„Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab RR [95%-KI]: p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis N (%)	N	Patienten mit Ereignis N (%)	
CAIN457A2317					
...
<i>Morbidität</i>					
Remission (PASI 100)	163	73 (44,8)	148	50 (33,8)	1,33 [1,00; 1,76]; 0,051
...
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11]) KI: Konfidenzintervall ...					

Stellungnahme von Prof. Bonnekoh zu Punkt 5:

5.1) Seitens des IQWiG wird hier – mit einer noch zu diskutierenden sehr zweifelhaften Eingrenzung – einzig der PASI-100 betrachtet, der nicht zu den vordefinierten primären Studien-Zielparametern gehört. Auf diesen PASI-100 war die Studie also im statistischen Design, bezüglich adäquater Fallzahl etc., primär nicht ausgelegt worden. Dabei wird dann in der IQWiG-Bewertung ein p-Wert maximal belastet, der mit 0,051 nur knappst das Signifikanz-Niveau verfehlt. Die eigentlichen primären Zielparameter der

Studie (PASI-75 und PASI-90) werden hingegen gänzlich vernachlässigt. Unter diesen Umständen ist auch beachtenswert, dass seitens des IQWiG für den statistischen Vergleich von Secukinumab vs. Ustekinumab bzgl. des PASI-100 eine „eigene Berechnung“ (siehe oben Tab. 12) erfolgte, was aber als eine quasi Im-Nachhinein-Analyse nach allen Grund-Regeln der Statistik als fragwürdig anzuzweifeln ist. – Mit anderen Worten, die Auswahl des PASI-100 als einziger Wirksamkeitsparameter i.e.S. seitens des IQWiG erscheint methodisch unzulässig.

Punkt 6: Ausführung der IQWiG-Nutzenbewertung bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie [als Zitat/Exzerpt in kursiver Schrift; S. 28-29]

„Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie, ist davon auszugehen, dass die genannten Therapieoptionen (Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie) für den einzelnen Patienten gerade nicht als gleichwertig und austauschbar angesehen werden können. Vielmehr muss für jeden Patienten geprüft werden, welche dieser Therapien für ihn die richtige ist. Dies ist durch die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Methotrexat, wie sie der pU vornimmt, aber nicht gewährleistet.“

Stellungnahme von Prof. Bonnekoh zu Punkt 6:

6.1) Wie bereits obig dargelegt, sind diese Überlegungen des IQWiG zu einer „patientenindividuell optimierten Standardtherapie“ abstrakt, in gewisser Weise realitätsfremd und lenken von den vorhandenen Studiendaten ab.

Punkt 7: Darlegung der IQWiG-Nutzenbewertung bezüglich der Validität von PASI-100 [als Zitat/Exzerpt in kursiver Schrift; S. 39]

„Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verbesserungen des PASI um weniger als 100%, also auch bei PASI75 und PASI90, Psoriasis-Symptome weiterhin vorhanden sind und den Patienten beeinträchtigen. Demgegenüber kann nur eine Verbesserung des PASI-Scores um 100% (PASI 100), also eine vollständige symptomatische Remission, auch ohne die Verknüpfung mit der Lebensqualität des Patienten, eindeutig als eine patientenrelevante Verbesserung angesehen werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher ausschließlich Auswertungen auf Grundlage des PASI 100 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen wird. Dies bestätigt auch die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [13,17].

Stellungnahme von Prof. Bonnekoh zu Punkt 7:

7.1) Die obigen Aussagen gehen an der Realität des Wesens der Erkrankung der Psoriasis als einer zum Teil sehr schwer ausgeprägten, chronischen (Multisystem-) Erkrankung und ihrer aktuellen Therapierbarkeit vorbei. Die Aussage, dass der PASI-100 heutzutage als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis zu sehen sei, ist schlichtweg falsch und unverantwortlich. Letzteres deshalb, da diese Aussage bei den Patienten Hoffnungen und Erwartungen weckt, die sich bei einem Großteil nicht erfüllen lassen. Seitens des IQWiG wird der Entwicklungsstand der aktuellen allgemeinen Therapierbarkeit der Psoriasis also deutlich überakzentuiert, wobei sich hieraus in dem gegebenen Kontext in fataler, da auch irrtümlicher Weise - durch eine statistisch-methodisch äußerst fragwürdige (s.o.), auch falsch formalistische Einengung der Betrachtung auf den PASI-100-Wirksamkeitsparameter – dann eine Aberkennung des Zusatznutzens für Secukinumab ergeben würde, welches sicherlich

aber eben eines der wirksamsten und auch sichersten Therapieverfahren ist, um gerade diese maximale 100%ige Wirksamkeit überhaupt heutzutage erstmalig avisieren zu können.

7.2) Aus hier stellungnehmender Position besteht eine komplexe direkte und indirekte Evidenz, dass Secukinumab in dem Verhältnis von höchster Wirksamkeit und höchster Sicherheit ein Alleinstellungsmerkmal besitzt, was als ein unzweifelhafter Zusatznutzen zu verstehen ist.

7.3) Aus der aktuellen Literatur ist zu zitieren, dass der PASI-75 und maximal ein PASI-90 als realistische Therapieziele zu verstehen sind, weshalb diese Parameter auch als primäre Zielparameter im Design aktueller klinischer Studien implementiert werden/sind:

- T. Torres, L. Puig: Treatment goals for psoriasis: Should PASI90 become the standard of care? Actas Dermosifiliogr. 106: 155-157, 2015

Abschließende zusammenfassende Stellungnahme von Prof. Bonnekoh:

Insgesamt wird hier - in inhaltlicher Abweichung von der IQWiG-Bewertung und als Empfehlung für den GBA - dem Medikament Secukinumab ein Zusatznutzen für beide adressierte Psoriasis-Indikationen / -Patientengruppen (Fragestellung A und Fragestellung B) zugesprochen. Diese Secukinumab-Therapie darf Psoriasis-Patienten nicht vorenthalten werden.

Dabei wird aber anerkannt, dass aus triftigen Gründen des Wirtschaftlichkeitsgebots eine generelle First-Line-Anwendung der Substanz nicht in Frage kommen sollte. Die zur Verfügung stehende konventionelle kostengünstigere Systemtherapie / (Balneo-) Phototherapie ist vor dem Einsatz von Secukinumab patientenindividuell auszuschöpfen, wodurch sich bei Fragestellung A eine Einschränkung bzw. ein Vorbehalt ergibt.

Magdeburg, den 22. September 2015



Prof. Dr. B. Bonnekoh

Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten:

Prof. Bonnekoh erklärt hiermit, in den letzten Jahren von verschiedenen Herstellern von Medikamenten, die zur topischen und systemischen Therapie der Psoriasis eingesetzt werden, Unterstützung für wissenschaftliche Projekte sowie Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit erhalten zu haben.

5.18 Stellungnahme Prof. Dr. Matthias Augustin

Datum	20.09.2015
Stellungnahme zu	Secukinumab
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriasis vulgaris ist mit einer Prävalenz von etwa 2,5 % (Augustin [1,15]) in Deutschland eine häufige Hauterkrankung, die zu einer erheblichen Krankheitslast für die Betroffenen und ihre Angehörigen sowie für das Gesundheitssystem und die Gesamtgesellschaft führt (Sohn [2]). Aus Patientensicht geht insbesondere die mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris mit erheblichen Einbußen der Lebensqualität einher, die im Bereich anderer schwerer chronischer Krankheiten liegen oder sogar noch darüber hinausgehen (Rapp, [3]). Das gehäufte Vorkommen von Komorbidität wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Depression ist durch Primär- und Sekundärdatenanalysen in Deutschland belegt (Augustin 2014 [4], Augustin 2010 [5,6]) und trägt zur Gesamt-Krankheitslast sowie zu den hohen Krankheitskosten ebenfalls bei. Angesichts des hohen Versorgungsbedarfes und langbestehender Versorgungsdefizite haben die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, der Berufsverband der Deutschen Dermatologen und die in den regionalen Psoriasisnetzen (PsoNet) organisierten etwa 800 Dermatologen begonnen, durch systematische qualitätsverbessernde Maßnahmen eine verbesserte Versorgung der Psoriasis aufzubauen (Augustin 2008; [7]). Hierzu gehören die Nationalen Versorgungsziele 2010-2015, die regionalen und nationalen versorgungswissenschaftlichen Projekte wie auch die Einrichtung des Deutschen Psoriasisregisters PsoBest zur Prüfung und Gewährleistung einer hohen Patientensicherheit in der Arzneimittelversorgung. Durch die laufenden versorgungswissenschaftlichen Studienprojekte wurden Defizite in der Versorgung systematisch ermittelt und Maßnahmen zur verbesserten Versorgung ergriffen (Augustin 2008, Radtke 2009, Augustin 2011 [8,9,10]). Hierzu gehört der Aufbau von bundesweit inzwischen 26 Versorgungsnetzen der Psoriasis (psonet 2013 [11]) wie auch die kontinu-</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ierliche Kooperation mit den Patientenorganisationen (Langenbruch 2012 [12]).</p> <p>Vor diesem Hintergrund und angesichts nachgewiesener Versorgungsdefizite bei Psoriasis kommt der leitliniengerechten Versorgung insbesondere der mittelschweren bis schweren Psoriasis und der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel eine hohe Bedeutung zu. Die Einführung neuer Wirkstoffe mit neuartigen Wirkmechanismen („modes of action“) – in diesem Falle Secukinumab - ist daher zu begrüßen. Sie unterstützt die Umsetzung der Nationalen Versorgungsziele zur Psoriasis 2010-2015 ([13]), die ab 2016 durch die Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis fortgeschrieben werden ([14]).</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

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)
S. 3 unten	<p>Zitat: „Der G-BA hat für Fragestellung A eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Festlegung der ZVT für Fragestellung A ist nicht plausibel. Der Zulassungsstatus von Secukinumab lautet: „Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“</p> <p>Da ein relevanter Teil der Patienten mit gegebener Indikation für Secukinumab eine mittelschwere Psoriasis aufweist und für diese Indikation keine Zulassungen für Cyclosporin A, MTX und Acitretin bestehen, sind diese genannten systemischen Antipsoriatika als ZVT ungeeignet oder bestenfalls nur für eine Subgruppe geeignet.</p> <p>Einziges nach Zulassungstext in Deutschland als ZVT zu Secukinumab passendes Arzneimittel ist unter den konventionellen Systemtherapeutika somit Fumaderm, welches zudem auch das am häufigsten eingesetzte leitlinienkonforme systemische Antipsoriatikum darstellt.</p> <p>Der Stellungnehmende schlägt daher Fumaderm als ZVT vor.</p>	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p>Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UVB-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen für die Patientengruppe ohne bisherige konventionelle systemische Therapie dar. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Be-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>tracht. Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) als zweckmäßige Vergleichstherapien zur Ausgestaltung einer patientenindividuellen optimierten Standardtherapie bestimmt.</p> <p>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. Die Auswahl der Therapie hat nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Komorbiditäten der Patienten, des Schweregrades der Erkrankung und Nebenwirkungen der Arzneimittel zu erfolgen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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. 4, Z. 17	<p>Zitat: Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, die eine dauerhafte Therapie erfordert, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Für die Festlegung von exakt 24 Wochen als Mindestbeobachtungszeit gibt es keine hinreichende Stützung aus Studiendaten. Empfohlen wird daher, auch Therapiezeiträume von 12-16 Wochen für die Nutzenbewertung hinzuzuziehen. Hierfür sprechen folgende Argumente:</p> <ol style="list-style-type: none">1) In fast allen Zulassungsstudien zur Psoriasis mit Systemtherapeutika wird der Plazeboarm aus ethischen Gründen nur für 12-16 Wochen mitgeführt. Eine Plazebokontrolle der Therapie als weitere Evidenzbasis ist somit nur für diesen Zeitraum möglich.2) Sowohl die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis¹ wie auch das Europäische Konsensuspapier zu Therapiezielen bei Psoriasis	<p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.⁶ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p>

Mar;10 Suppl 2:S1-95

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>riasis² behandeln die Induktionsphase der Therapie von 12-16 Wochen als relevanten Therapiezeitraum.</p> <p>3) Da unter den aus Patientensicht relevanten therapeutischen Nutzen der Behandlung auch die rasche Verbesserung der Hauterscheinungen von Bedeutung ist³, kommt der Induktionsphase und dem Ansprechen nach 12-16 Wochen Therapiezeit eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>4) In der Versorgungsrealität der Systemtherapie bei Psoriasis kommen Therapieabbrüche innerhalb des ersten Behandlungsjahres und darin auch Behandlungszeiträume von unter 20 Wochen häufig vor^{4,5} Die Bemessung des therapeutischen Nutzens zu Zeitpunkten nach 12 bis 16 Wochen ist somit realitätsnah</p>	

⁶ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

² Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):1-10.

³ Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. PsoNet; 2014; ISBN 978-3-00-043464-8

⁴ Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Petersson IF, Ståhle M. Treatment patterns with topicals, traditional systemics and biologics in psoriasis - a Swedish database analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Feb;29(2):215-23.

⁵ Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. J Drugs Dermatol. 2014 Jul;13(7):848-53.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und relevant für die Versorgung.</p> <p>5) Auch die EM(E)A spricht in ihrer Guidance zur klinischen Forschung bei Psoriasis die Empfehlung einer Behandlungsevaluation nach 12 Wochen aus; Zitat: „For this purpose, evaluation of efficacy at the end of short-term treatment (8-12 weeks) and during a follow-up of 3 to 6 months after cessation of therapy is needed.“ Der dann benannte Zeitraum von 3-6 Monaten bezieht sich auf das Follow-up nach Therapieende, nicht auf die Beobachtungszeit unter laufender Therapie.</p> <p>Aus den vorgenannten Gründen wird empfohlen, die Beobachtungszeit von 12 bis 16 Wochen als Grundlage für die Bewertung des therapeutischen Nutzens einer Systemtherapie bei Psoriasis zu berücksichtigen.</p>	
S. 4, Z.24	<p>Zitat: „Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie CHAMPION aufgrund ihres Vergleiches (Methotrexat vs. Placebo), die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie umgesetzt wurde.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>An dieser Stelle wird implizit eine „zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie“ gefordert. Eine derartige individualisierte Vergleichstherapie ohne standardisierte Festlegung der Indikationskriterien in einem Prüfprotokoll ist bislang nach Kenntnis des Stellungnehmenden noch nie in Zulassungsstu-</p>	Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dien zur Psoriasis durchgeführt bzw. publiziert worden. Sie ist auch in keiner Therapieleitlinie zur Psoriasis jemals als Therapiearm formuliert worden und kann daher nicht als relevant für die Nutzenbewertung angesehen werden. Da klinische Studien mit einer „patientenindividuell optimierten Therapie“ zudem erhebliche methodische und organisatorische Probleme aufweisen würden, können sie weder für die zukünftige klinische Forschung noch für die Nutzenbewertung von Systemtherapien bei Psoriasis empfohlen werden.</p>	
S. 5, Z. 30	<p>Zitat: „Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Wahl von PASI100 als Bewertungskriterium des Nutzens der Systemtherapie bei Psoriasis ist nicht zweckmäßig. Primärer Endpunkt der zu Grunde liegenden Studie CLEAR⁷ (5) war PASI90, was als patientenrelevanter Endpunkt PASI100 vorzuziehen ist.</p> <p>Aus den folgenden Gründen sind PASI90 und PASI75 als wichtigste patientenrelevante Kriterien des klinischen Outcomes bei Pso-</p>	<p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Remission (PASI 100)</i></p> <p>Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unter-</p>

⁷ Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Sep;73(3):400-9

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>riasis heranzuziehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenngleich die absoluten DLQI- und PASI-Werte in vielen Studien nicht oder nur mäßiggradig korrelierten, fanden sich in den meisten Studien hinreichende Korrelationen zwischen den Differenzen unter definierten Therapien, etwa $R^2=0.8055$ in der Metaanalyse von Mattei et al.⁸; eine vergleichbare Korrelation fand sich auch in zahlreichen anderen Arbeiten, erwähnt sei unter etwa 50 Publikationen nur das Paper von Norin et al.⁹ 2. Die von den Arzneimittelbehörden EMA und FDA empfohlenen und fast ausschließlich verwendeten Endpunkte in der klinischen Forschung sind unter den PASI-Outcomes PASI75 und PASI 90¹⁰. Zitat aus der EMEA-guidance: „In general, the best evidence of efficacy is the percentage of patients who achieve the result of „clear or almost clear“ 	<p>schied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven</p>

⁸ Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):333-7.

⁹ Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):797-802

¹⁰ EMEA GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(PASI>90%) on treatment. In studies enrolling severe patients, patients who achieve the result of “mild” (PASI>75%) may also be considered as responders if defined prospectively“.</p> <p>3. PASI75 ist in der klinischen Forschung der Psoriasis der mit Abstand am häufigsten eingesetzte primäre Endpunkt, wie eine Recherche vom 10.09.2015 in clinicaltrials.gov ergab: In den k=288 gelisteten klinischen Studien zur Systemtherapie der Psoriasis, in denen PASI ein Endpunkt war, wurde in über 200 Studien PASI75 als primärer Endpunkt verwendet¹¹. PASI90 kam überwiegend als sekundärer Endpunkt vor, PASI100 wurde in keiner der Studien als Endpunkt benannt.</p> <p>4. Die internationalen Therapieleitlinien zur Psoriasis vulgaris bewerten die Effektivität der Psoriasis therapeutika mit PASI 75 und PASI 90¹²¹³.</p>	<p>Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.</p> <p><i>Response (PASI 75 bzw. PASI 90)</i></p> <p>Für beide Response Schwellenwerte, PASI 75 bzw. PASI 90, zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response (PASI 75: RR 1,23 [95%-KI 1,08;1,41]; p-Wert 0,001; PASI 90: RR 1,28 [95%-KI 1,06;1,54]; p-Wert 0,008) als auch hinsichtlich des kumulativen Anteils der Patienten, die den PASI 75 bzw. PASI 90 während des Studienverlaufes erreicht haben (PASI 75: HR 1,39 [95%-KI 1,11;1,76]; p-Wert 0,005; PASI 90: HR 1,46 [95%-KI 1,14;1,86]; p-Wert 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied</p>

¹¹ www.clinicaltrials.gov; de novo-Recherche vom 10.09.2015; Suchbegriffe: (psoriasis AND systemic treatment AND PASI) NOT Arthritis

¹² Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantane

¹³ Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Das europäische Konsensuspapier zu den Therapiezielen bei Psoriasis definiert PASI75 als Parameter eines hinreichenden therapeutischen Nutzens². In Verbindung mit der Erfassung der Lebensqualität wird sogar PASI50 in der Induktionstherapie als Zielkriterium herangezogen.</p> <p>6. In keiner bisher publizierten Leitlinie und in keinem Konsensuspapier zur Psoriasisstherapie wurde hingegen bisher PASI100 als primärer patientenrelevanter Endpunkt bei Psoriasis definiert.</p> <p>7. Die vom IQWiG zitierten Publikation Schäfer et al.¹⁴ ist offenbar missverstanden worden. Im Kern weist sie darauf hin, dass Patienten mit PASI75 weit überwiegend einen subjektiven therapeutischen Nutzen und eine hohe Therapiezufriedenheit aufweisen, dies umso mehr bei PASI90. PASI100 wurde hier nicht untersucht, da klinisch und wissenschaftlich nicht etabliert.</p> <p>8. Auch die deutsche S3-Leitlinie [1] wurde nicht richtig wiedergegeben, wenn aus dieser geschlossen wird, dass das generelle Ziel kompletter Abheilung gleichbedeutend mit einem</p>	<p>zugunsten von Secukinumab.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein positiver Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor. Die Ergebnisse zeigen ferner die gleiche Effektrichtung, so dass sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab ableiten lässt.</p>

¹⁴ Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermato: I 20(1), 62-67, 2010

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sinnvollen Endpunkt PASI100 sei.</p> <p>9. Die Metaanalyse von Mattei et al. [7] konkludiert gleichlautend: „Both approaches to the DLQI and PASI correlation suggest ... that a PASI 75 is a meaningful cut-off based on the MCID and banding method proposed by Finlay.“</p> <p>10. In der klinischen Versorgung wäre es fehlerhaft, Patienten bei Nicht-Erreichen des PASI100 zwingend auf eine andere Therapie umzustellen, da bereits bei PASI75 über 80% und bei PASI90 über 95% der Patienten einen hinreichenden Nutzen empfinden. Die Orientierung am PASI100 würde hier den Patienteninteressen deutlich entgegenstehen oder sie durch vorschnelle Therapiewechsel sogar unbillig gefährden.</p> <p>Hervorzuheben ist auch eine aktuelle Arbeit zur Frage der patientenrelevanten Outcomes aus dem Deutschen Psoriasisregister PsoBest, die dem IQWiG bisher nicht vorlag¹⁵. An 2534 Patienten</p>	

¹⁵ Augustin M, Thaci D, Rustenbach S, Mrowietz U, Gutknecht M, Radtke M, von Kiedrowski R, Spehr C, Reich K. Patient relevance of clinical and patient-reported outcomes in psoriasis: evidence from the German psoriasis registry PsoBest. Submitted 9/2015
 Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde hier mittels Ankervariablen gezeigt, dass nach 3 und nach 6 Monaten Beobachtungszeit 87% der Patienten bei PASI75 und 98% der Patienten bei PASI90 einen relevanten Nutzen der Behandlung erlebten. Dieser Anteil unterschied sich zwischen PASI90 und PASI100 nicht. Der Anteil an Patienten mit DLQI 0-1 als Marker einer nicht eingeschränkten Lebensqualität war zu den gleichen Zeitpunkten zwischen Patienten, die PASI90 erreichten, und denen mit PASI100 ebenfalls nicht unterscheidbar. Insgesamt wird somit der Unterschied von PASI90 und PASI100 von den Patienten offenbar subjektiv nicht wahrgenommen. Dies überrascht nicht, wenn man bedenkt, dass PASI90 und PASI 100 bei einem vergleichsweise groben Composite Score nur um wenige Prozent oder sogar darunter voneinander abweichen. Die Interrater-Reliabilität übertrifft dabei die Unterschiede in den Grenzbereichen bei weitem, etwa zwischen z.B. 99% PASI-Besserung (=PASI90) und 100% PASI-Besserung (=PASI100). Derart feine klinische Differenzen finden in der Lebensqualität, gemessen am DLQI, kein Korrelat und werden von Patienten nach allen vorliegenden Daten nicht wahrgenommen.</p> <p>Zusammenfassend gibt es eine hohe Argumentationsdichte dafür, PASI75 und PASI90, in keinem Falle aber PASI100 als primären Endpunkt in der Bewertung des patientenrelevanten therapeutischen Zusatznutzens einzusetzen.</p> <p>Der Stellungnehmende rät daher zum Verzicht auf PASI100 als Endpunkt in der Nutzenbewertung der Systemtherapie bei Psoriasis</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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)
	und zur ausschließlichen Verwendung von PASI90 und PASI75.	
S. 5, Z. 36	<p>Zitat: „Für die Symptomatik, erhoben mit den Endpunkten Schmerz, Juckreiz und Schuppung, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Verbesserung von Juckreiz und Schuppung ist bei Psoriasis aus Patientensicht eine relevante Zielsetzung der Therapie, die über 80% der Betroffenen als wichtig oder sehr wichtig angaben¹⁶. Auch die im IQWiG-Bericht aus dem Dossier zitierten Publikationen [14,28,29] bestätigen dies gleichlautend.</p> <p>In der CLEAR-Studie [6] fanden sich über alle Patienten (n=669) für diese Parameter bei Secukinumab signifikant größere Differenzen zwischen Baseline und Woche 16 als für Ustekinumab (Sec. -5.0 bzw. -5.7 vs. Ust. -4.6 bzw. -5.2; p=0.0053 bzw. 0.001). Diese Ergebnisse legen einen relevanten therapeutischen Zusatznutzen für Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab bei diesen sekundären</p>	<p>In der Zusammenschau zeigt sich für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung jeweils konstant eine Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika.</p> <p>Für Patienten mit vorheriger Therapie mit einem Biologikum (Teilpopulation B1) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95%-Konfidenzintervall lag jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle, so dass von klinisch relevanten Effekten auf diese patientenrelevante Endpunkte auszugehen ist. Angesichts der Tatsache, dass für die Nutzenbewertung keine Responderanalysen zur Verfügung stehen, ist für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung von einem Zusatznutzen auszugehen.</p> <p>Für die nicht mit einem Biologikum vorbehandelten Patienten (Teilpopulation B2) zeigt sich dagegen für die Endpunkte Juckreiz und Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass sich kein</p>

¹⁶ Augustin M, Radtke MA, Zschocke I, Blome C, Behechtnejad J, Schäfer I, Reusch M, Mielke V, Rustenbach SJ: The patient benefit index: a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. Arch Dermatol Res: 301(8):561-71, 2009

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkten nahe. Die Subgruppe von n=309 ist für diese Analyse offenbar unterpower, was nicht gegen die generelle Überlegenheit von Secukinumab über die Gesamtgruppe spricht. Aus versorgerischer Sicht sollte diese nicht unterschlagen werden, da in Fragestellung B gemäß Label nicht nur diejenigen Patienten exponiert werden, bei denen bereits mindestens eine vorherige Therapie versagt hatte, sondern auch solche, bei denen „eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solche(n) Therapien vorliegt“.</p>	<p>Zusatznutzen für diese Teilpopulation herleiten lässt. Für den Endpunkt Schuppung liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch lässt sich die klinische Relevanz dieses Unterschiedes nicht abschätzen, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt. Folglich lässt sich auch für das Symptom „Schuppung“ kein Zusatznutzen für die Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung ableiten.</p>
S. 6, Z 8	<p>Zitat: „Für den Endpunkt DLQI lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>In der CLEAR-Studie (5) lagen die DLQI-Responderraten (Werte zwischen 0 und 1) als Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 16 bei Secukinumab signifikant höher als bei Ustekinumab (Zitat: Wk 16 238/331 (71.9) 191/333 (57.4) \.0001). Diese signifikante Überlegenheit war im Übrigen auch bereits in Woche 4 und Woche 12 festzustellen. Eine über mindestens 12 Wochen bestehende signifikant höhere Responder-Rate im DLQI muss als relevanter therapeutischer Mehrnutzen aus Patientensicht gewertet werden.</p> <p>Der Stellungnehmende empfiehlt daher die Zumessung eines in-</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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)
	krementellen therapeutischen Patientennutzens von Secukinumab gegenüber Ustekinumab auf Grund der vorgenannten Daten.	
S. 37	<p>Zitat: „Gemäß der deutschen Psoriasis Leitlinie ist es nicht ausreichend, den Schweregrad einer Plaque-Psoriasis ausschließlich anhand von Scores zur Quantifizierung von Hautsymptomen zu bestimmen, sondern es sollte auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten berücksichtigt werden. Demnach ist eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als (PASI > 10 oder BSA > 10 %) und DLQI > 10 charakterisiert [13]“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Das Gebot der kombinierten Betrachtung eines objektiven Schweregradmasses und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist zutreffend und versorgerisch notwendig. Zur Richtigstellung sei aber bemerkt, dass die Definition der mittelschweren bis schweren Psoriasis weltweit uneinheitlich erfolgt. Während das IQWiG die Cut-offs als ((PASI >10 oder BSA>10) UND DLQI >10) formuliert, werden diese Bedingheiten im Algorithmus der deutschen S3-Leitlinie offen gelassen. Die ursprüngliche Definition der British</p>	Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen zum PASI im der Stellungnahme.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Association of Dermatologists (BAD) sieht hingegen in ihrer „rules-of-ten“ ausschliesslich „oder“-Verknüpfungen vor¹⁷. In gleichem Sinne wurde der Cut-off von 10 für PASI oder BSA im europäischen Konsensuspapier [2] relativiert, da Patienten mit geringer Flächen- ausdehnung, aber hochgradigen Belastungen, etwa durch starken Nagel- oder Gesichtsbefall, zweifelsfrei eine schwere Psoriasis aufweisen. In diesen Fällen wird – im Sinne der britischen Definition – der Status einer mittelschweren bis schweren Psoriasis primär durch die hohe Einbuße an Lebensqualität konstituiert. Gleiches gilt für Genitalbefall, schwere therapierefraktäre Einzelläsionen und fehlendes Ansprechen auf jegliche topische Therapien. Im gleichen Sinne definiert auch das englische NICE die Indikationsstellung zur Systemtherapie i.S.e. schweren Psoriasis: „.. 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)“¹⁸.</p> <p>Dieser Sachverhalt ist für das vorliegende Gutachten insofern wichtig, als der Zielkreis der Patienten mit Bedarf an Systemtherapie in der bundesweiten Versorgung dadurch ein größerer wird.</p>	

¹⁷ Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol. 2005 May;152(5):861-7.

¹⁸ National Institute of Clinical Excellence (NICE The assessment and management of psoriasis; Issued: October 2012; NICE clinical guideline 153): <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf;>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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. 39, Z. 30	<p>Zitat: „Hinsichtlich der Patientenrelevanz wurde dem pU nur teilweise gefolgt. Abweichend vom pU wurden die Operationalisierungen des PASI auf der Grundlage von PASI 75 bzw. PASI 90, die mittlere Änderung des PASI-Scores zu Woche 24 sowie die Anzahl der Patienten mit Krankheitsschub nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme: Siehe hierzu auch die Stellungnahme zu S. 5ff:</p> <p>Weiteres Zitat: „Die vom pU zitierten Quellen sind nicht geeignet die vom pU reklamierte Patientenrelevanz dieser Endpunkte zu belegen. In den angegebenen Quellen wurde entweder keine Korrelation zwischen PASI und der dermatologischen Lebensqualität untersucht oder es wurde maximal eine schwache Korrelation gezeigt. In Zusammenschau mit weiteren Quellen wurde deutlich, dass die Datenlage zur Korrelation zwischen PASI und Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heterogen ist und keine eindeutigen Aussagen erlaubt“</p> <p>Stellungnahme: Diese Schlussfolgerung ist nicht zutreffend. Richtig ist vielmehr, dass bestenfalls eine uneinheitliche Datenlage zum Verhältnis zwischen PASI und DLQI im Querschnitt vorliegt. Die Differenzen im Verlauf von Interventionen zeigen regelhaft relevante Korrelationen zwischen diesen beiden Parametern (vgl. [7]).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weites Zitat: „Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verbesserungen des PASI um weniger als 100 %, also auch bei PASI 75 und PASI 90, Psoriasis-Symptome weiterhin vorhanden sind und den Patienten beeinträchtigen. Demgegenüber kann nur eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100), also eine vollständige symptomatische Remission, auch ohne die Verknüpfung mit der Lebensqualität des Patienten, eindeutig als eine patienten-relevante Verbesserung angesehen werden.“</p> <p>Stellungnahme: Auch diese Aussagen sind nicht zutreffend, vgl. vorausgehende Begründungen zu S. 5, Z. 30.</p>	
S. 40 Z 1-4	<p>Zitat: „Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen wird. Dies bestätigt auch die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [13,17].“</p> <p>Stellungnahme: Die zitierte S3-Leitlinie wird hier falsch verstanden. Richtig ist, dass in der Leitlinie die grundsätzlich wünschenswerte Zielsetzung einer „kompletten Abheilung“ formuliert wurde. In der selben Leitlinie wurde aber auch klar definiert, dass PASI75 und PASI90, initial sogar PASI50, die relevanten, entscheidungsgebenden Outcomes-Parameter sind, nicht PASI100. Ausgehend von allen klinischen Studiendaten ist das Ziel PASI100 in der Leitlinie nicht als realistisch benannt worden, wurden aber PASI75 und PA-</p>	Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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)
	SI90 als durchaus patientenrelevant dargelegt.	
S. 43 Z. 23ff	<p>Zitat: „Die Gesamtrate der UE wurde nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.“</p> <p>Stellungnahme: Auch bei Psoriasis stellt sich für die Patienten das Spektrum an relevanten Nebenwirkungen äußerst breit dar. Die Abwesenheit von Nebenwirkungen ist zudem ein häufig geäußertes und hoch priorisiertes Patientenbedürfnis¹⁹²⁰. Die Annahme, dass dokumentierte Ereignisse nicht patientenrelevant seien, sollte daher auf der Basis von Patient-berichteten Daten begründet und die vermeintlich irrelevanten Ereignisse benannt werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

¹⁹ Blome C, Augustin M, Behechtnejad J, Rustenbach SJ: Dimensions of Patient Needs in Dermatology: Subscales of the Patient Benefit Index. Arch Dermatol Res 2011; 303 (1): 11-17.

²⁰ Feuerhahn J, Blome C, Radtke MA, Augustin M: Validation of the Patient Benefit Index for the Assessment of Patient- Relevant Benefit in the Treatment of Psoriasis. Arch Dermatol Res 2012; 304 (6): 433-441

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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. 50/51	<p>Zitat: „Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Sie birgt jedoch Unsicherheit insbesondere durch Mängel bei der Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis und des Anteils der systemisch behandelten Patienten.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Hier ist auf den Kommentar oben zu verweisen: Für die Psoriasis vulgaris wurde bisher weltweit keine konsentrierte Definition der Unterscheidung zwischen „mittelschwerer“ und „schwerer“ Psoriasis publiziert. Die im IQWiG-Bericht zitierten Arbeiten setzten die PASI-Schwellen nicht für entsprechende Klassifizierungen, sondern als Qualitätsindikatoren (Zitat 40) oder als Systematiken zum besseren Sachverständnis (Zitate 39 und 45) ein.</p> <p>Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass in der Versorgung viele Patienten mit Medikamenten behandelt sind und somit keine von der Therapie losgelöste Bewertung des Schweregrades nach PASI und DLQI möglich ist.</p> <p>Zusammengefasst stellen die dargelegten Patientenpartitionen lediglich Annäherungen dar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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. 52 Z. 18ff	<p>Zitat: „Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,5 kg. Der Mikrozensus von 2013 gibt jedoch ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg an [56].“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Berechnungen des pU sind durchaus realistisch, die vom IQWiG dargelegte Bezugnahme zum Mikrozensus dagegen nicht zweckmäßig. Zu beachten ist nämlich das gegenüber der Normalbevölkerung signifikant höhere Körpergewicht und der höhere Body mass index bei Patienten mit Psoriasis, die sich sowohl im Deutschen Psoriasisregister²¹ wie auch in der letzten Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2013/14²² bestätigten. Der mittlere BMI bei Psoriasis betrug dort 28,0 (PsoBest) bzw. 28,2 (PsoHealth), der Normalbevölkerung 25,9, das Durchschnittsgewicht der Patienten mit Psoriasis 85,0 kg (PsoBest) bzw. 84,2 kg (PsoHealth).</p> <p>Der Stellungnehmende empfiehlt die Berechnung gewichtsabhän-</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg²³, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

²¹ Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12 (1): 48-57.

²² Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. Dermatology. 2015 Sep;231(3):231-8

²³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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)
	giger Dosierungen und nachfolgender Kosten in der Psoriasis-therapie auf der Basis der realen Daten für Gewicht und BMI.	
S. 52 Z. 28ff	<p>Zitat: „Auf Basis der Fachinformation wird für die Neuberechnung der Jahrestherapiekosten eine Spanne von 7,5 mg bis 30 mg pro Woche zugrunde gelegt.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die vom IQWiG angesetzte Spanne der Dosierung von MTX (7,5-30 mg) ist für die Behandlung der Psoriasis zu hoch. Dosierungen über 15mg werden selten, solche über 22,5 mg praktisch nie eingesetzt (Auswertung aus dem Deutschen Register PsoBest). Auch die S3-Leitlinie empfiehlt eine Dosierung zwischen 5 und 22,5 mg (1).</p> <p>Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Cyclosporin A sowie von Infliximab ist ebenfalls das durchschnittliche Gewicht der Patienten mit Psoriasis statt der Normalbevölkerung in Ansatz zu bringen.</p> <p>Bei Infliximab ist der Ressourcenverbrauch im ersten Jahr und damit auf der Basis von 8 Infusionen statt 6,5 Infusionen zu berechnen. Da weit über 50% der auf Infliximab eingestellten Patienten mit</p>	Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias 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)
	Psoriasis nach einem Jahr bereits nicht mehr Infliximab erhalten, ist es unzweckmäßig, die Therapiekosten anhand der Erhaltungstherapie des 2. Jahres zu ermitteln.	

Literaturverzeichnis

Allgemeiner Teil

- 1 Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- 2 Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. *Dermatology* 2006; 212: 137-144.
- 3 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
- 4 Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.
- 5 Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.
- 6 Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.
- 7 Augustin M: PsoNet – mehr Versorgungsqualität durch regionale Psoriasisnetze [PsoNet-more Health Care Quality Through Regional Psoriasis Networks] Editorial. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (4): 263-264.
- 8 Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (8): 640-646.
- 9 Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. *Dermatology* 2009; 219 (1): 54-58.
- 10 Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839.
- 11 www.psonet.de; letzter Zugriff: 02.06.2015
- 12 Langenbruch AK, Radtke MA, Augustin M: Quality of Psoriasis Care from the Patients' Perspective - Results of the National Health Care Study PsoReal. *Eur J Dermatol* 2012; 22(4): 518-524.
- 13 www.versorgungsziele.de; letzter Zugriff: 02.06.2015
- 14 Augustin M, Radtke M, PsoNet Magazin 1/2015
- 15 Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M: Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität [Psoriasis Causes High Costs, Reduces Productivity at Work and Quality of Life]. *Akt Dermatol* 2011; 37 (10): 353-359.
- 16 Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.

Spezieller Teil

- ¹ Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95
- ² Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan;303(1):1-10.
- ² Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. PsoNet; 2014; ISBN 978-3-00-043464-8
- ⁴ Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Petersson IF, Ståhle M. Treatment patterns with topicals, traditional systemics and biologics in psoriasis - a Swedish database analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Feb;29(2):215-23.
- ⁵ Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014 Jul;13(7):848-53.
- ⁶ Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):400-9
- ⁷ Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar;28(3):333-7.
- ⁸ Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol.* 2012 Apr;166(4):797-802
- ⁹ EMEA GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004
- ¹⁰ www.clinicaltrials.gov; de novo-Recherche vom 10.09.2015; Suchbegriffe: (psoriasis AND systemic treatment AND PASI) NOT Arthritis
- ¹¹ Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
- ¹² Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.
- ¹³ Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol.* 2010;20(1), 62-67, 2010

- ¹⁴ Augustin M, Thaci D, Rustenbach S, Mrowietz U, Gutknecht M, Radtke M, von Kiedrowski R, Spehr C, Reich K. Patient relevance of clinical and patient-reported outcomes in psoriasis: evidence from the German psoriasis registry PsoBest. Submitted 9/2015
- Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.
- ¹⁵ Augustin M, Radtke MA, Zschocke I, Blome C, Behechtnejad J, Schäfer I, Reusch M, Mielke V, Rustenbach SJ: The patient benefit index: a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. *Arch Dermatol Res*: 301(8):561-71, 2009
- ¹⁶ Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):861-7.
- ¹⁷ National Institute of Clinical Excellence (NICE The assessment and management of psoriasis; Issued: October 2012; NICE clinical guideline 153): <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf>;
- ¹⁸ Blome C, Augustin M, Behechtnejad J, Rustenbach SJ: Dimensions of Patient Needs in Dermatology: Subscales of the Patient Benefit Index. *Arch Dermatol Res* 2011; 303 (1): 11-17.
- ¹⁹ Feuerhahn J, Blome C, Radtke MA, Augustin M: Validation of the Patient Benefit Index for the Assessment of Patient- Relevant Benefit in the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304 (6): 433-441
- ²⁰ Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.
- ²¹ Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology*. 2015 Sep;231(3):231-8

5.19 Stellungnahme Dr. von Kiedrowski

Datum	21.09.2015
Stellungnahme zu	Secikinumab/Cosentyx
Stellungnahme von	Psoriasis Praxisnetz Süd-West e.V. Dermatologische Spezialpraxis Dr. von Kiedrowski, Selters

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph M. von Kiedrowski/ Facharzt für Dermatologie und Venerologie/

Stell. Vorsitzender des Psoriasis Praxisnetz Süd-West e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
siehe detaillierte Stellungnahme unten.	<p>Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.</p> <p>Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.¹ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</p>

¹ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschuss,

als Vorstandsmitglied des Psoriasis Praxisnetz Süd-West e.V., einem Zusammenschluss von 205 Psoriasis-Schwerpunktpraxen über 5 Bundesländer (Baden-Württemberg, Bayern, Hessen, Rheinland-Pfalz und Saarland) im Verbund der PsoNet-Organisation und als Praxisinhaber der größten Einzelpraxis in diesem Netzwerk mit weit über 400 Psoriasis- und Psoriasis-Arthritis-Patienten allein unter Systemtherapie (davon gut 120 unter Biologika-Therapien) und angeschlossenen Studienzentrums in der Niederlassung verfolge/n ich/wir natürlich auch die Entwicklungen auf dem Arzneimittelmarkt und damit auch das laufende AMNOG-Verfahren sehr intensiv, zumal die europäischen Arzneimittelbehörden erstmals seit der Einführung der Biologika ein solches Präparat als First-Line-Therapeutikum für die Behandlung der zahlreichen Patienten mit mittelschwer/schwerer Psoriasis vulgaris zugelassen hat.

Seit der Veröffentlichung erster Studiendaten auf den nationalen und internationalen Kongressen ist die Erwartungshaltung hinsichtlich des neuen Targets IL-17A stetig gewachsen und in Kenntnis der Wirksamkeiten der bereits eingeführten konventionellen und Biologika-Systemtherapeutika wurde die Überlegenheit der in Entwicklung befindlichen Substanzen sehr deutlich. Auch bei den bis dato bereits in die Versorgung eingeführten Biologika aus den Bereichen der Anti-TNF- und Anti-IL12/23-Wirkstoffe ist ein deutlicher Unterschied im Wirkungsgrad und Nebenwirkungsprofil bei mindestens gleichwertigen Sicherheitsdaten im täglichen Einsatz beim Patienten unstrittig. Die Tatsache, in vielen schweren Krankheitsfällen zunächst den First-Line-Bereich der konventionellen Systemtherapeutika zum Einsatz bringen zu „müssen“, was aus der damaligen Sicht einer neuen Substanzgruppe mit unklarem Langzeit-Sicherheitsprofil zwar nachvollziehbar, heute durch die auch aus der Niederlassung erbrachten Daten zur Pharmakovigilanz (z.B. im deutschen Psoriasis-Register PsoBest) aber so nicht mehr aufrecht zu halten wäre, macht heute eher die Forderung notwendig, dem erfahrenen Psoriasis-Therapeuten durch die Gleichstellung aller Präparate auf einer Ebene eine patientenindividuelle Therapieauswahl tätigen zu können.

Letztlich ist diesbezüglich ein erster Schritt durch die First-Line-Zulassung der Substanz Secukinumab gemacht, auch wenn dadurch das bisherige Behandlungsgefüge durch die S3-Leitlinie und den Behandlungspfad an Logik verliert; in der Versorgung der Psoriasis ist aus Sicht der behandelnden Ärzte damit eine deutliche Verbesserung der Behandlung der betroffenen Patienten zu erzielen.

Den Verfassern der Stellungnahme ist natürlich bewusst, dass es auch für das mit der Nutzenbewertung beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, im folgenden weiter als IQWiG bezeichnet, nicht einfach war, bei dieser erstmals für ein Biologikum durchzuführenden Analyse und Bewertung die geeignetsten Parameter zu definieren und auszuwählen, dass aber eine S3-Leitlinie und ein internationaler Therapieziele-Konsensus uminterpretiert und die seit 10 Jahren etablierten Studiendesigns für unzureichend erklärt werden, „nur“ weil man die Erkenntnis erlangt hat, dass es sich bei Psoriasis um eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung handelt, die einer Dauerbehandlung bedarf, ist unerklärlich. Da wundert es auch nicht, dass letztlich sogar Anforderungen an Wirksamkeit hinsichtlich PASI-Reduktion und Verbesserung an Lebensqualität erhoben werden, die zwar biomathematisch wünschenswert wären, aber aus Sicht des behandelnden Arztes sowie des behandelten Patienten bei einer nicht heilbaren Erkrankung als realitätsfern eingestuft werden müssen. Die ergangenen IQWiG-Schlussfolgerungen nötigen aber zu solch einer Stellungnahme!

Natürlich ist für die Zulassung eines Medikamentes eine umfangreiche klinische Prüfung im Rahmen von RCT's erforderlich, deren Ergebnisse durch statistische Signifikanzberechnungen validiert werden müssen. Nach der Zulassung erfolgt der klinische Einsatz unter Routinebedingungen dann im Rahmen des Zulassungsetiketts, sowie der verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, aber auch unter Berücksichtigung zahlreicher patientenindividueller Parameter. Letztlich werden auch individuelle Therapieziele mit dem Patienten festgelegt (übrigens nicht nur bei einer Systemtherapie, sondern auch bei topischen und/oder UV-Therapieverfahren), die es in regelmäßigen Abständen sowohl in der Initialisierungs-, als auch in Maintenance-Phase zu überprüfen gilt. Dies kann bei den mittelschwer/schweren Krankheitsverläufen eine lebenslange Therapie bedeuten. In den zurückliegenden Jahrzehnten war es auf Grund der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen häufig nur möglich gewesen, zeitlich begrenzt eine mäßige Krankheitskontrolle zu erreichen, mit allen negativen Auswirkungen, die wir aus der Versorgungsforschung der letzten Jahre belegen konnten (Europso, PsoHealth I + II, etc.). Erst seit ca.

15 Jahren gelingt es nach der Einführung neuer konventioneller Systemtherapeutika und ab 2004 der Biologika zunehmend, Verbesserung mit Langzeitwirkung zu erreichen, die aus Patienten- und Therapeuten-Sicht akzeptable Werte erreichen. Dennoch reden wir nicht von Heilung oder 100-prozentiger Krankheitskontrolle, sondern die große Mehrheit der Betroffenen muss mit 50-75-prozentiger Besserung zufrieden sein. Zunächst aus der Sicht eines Schwerbetroffenen ein deutlicher Fortschritt, auch wenn im Verlauf von Erkrankung und Behandlung dann immer wieder der Wunsch nach einer weiteren Verbesserung aufkommt, der in der täglichen Praxis oftmals aber nicht zu realisieren ist oder war. Die IQWiG-Behauptung, das „nur eine vollständige, sprich 100-prozentige, Abheilung der Hautsymptome“ sowohl aus Arzt- wie Patientensicht ein **realistisches** Therapieziel sei und so aus der aktuellen Leitlinie zu entnehmen ist, teilen die Verfassern nicht. Weder ist dies in der Leitlinie so formuliert, noch entspricht es der täglichen Realität.

In den regelmäßig innerhalb des Netzwerkes durchgeführten Befragungen unter den Schwerpunktpraxen geben aktuell rund $\frac{3}{4}$ der Befragten an, dass für Ihre Patienten eine PASI-Reduktion von 75 bis 90% ein realistisches und angestrebtes Behandlungsziel darstellt, 20% erleben im Behandlungsverlauf Psoriatiker, die eine vollständige Abheilung (PASI 100-Reduktion) als Anspruch und Ziel artikulieren. Aus Arztsicht ist in Kenntnis der derzeitig verfügbaren Therapieoptionen bei 56% der Befragten eine PASI75-Reduktion ein realistisches Therapieziel, weitere 34% erwarten regelhaft eine PASI90-Reduktion, während je 5% Krankheitsverbesserungen in Analogie zur PASI50- bzw. PASI100-Reduktion anstreben. Dies demonstriert eindrucksvoll die reale Situation in der täglichen Versorgung von rund 33,93 Millionen Menschen, von denen nach den publizierten Psoriasis-Prävalenzzahlen von ca. 2,4% rund 815 TSD Menschen an Schuppenflechte erkrankt sind, aus Sicht der behandelnden Dermatologinnen und Dermatologen, sowie der Patienten.

Dabei begrüßen wir ausdrücklich den vom IQWiG postulierten Anspruch auf vollkommenen Erscheinungsfreiheit und werden alle medikamentösen Optionen auch in Kombination zukünftig zur Zielerreichung ausschöpfen, auch wenn dies zunächst von einem „Institut für Wirtschaftlichkeit“ überrascht, müssen wir doch all zu oft gegenüber unseren Patienten mit dem Argument der Wirtschaftlichkeit Verordnungen kritisch prüfen und in der Gesamtheit auch eher einschränken. Nur zur Beurteilung der derzeitigen Therapieoptionen und damit auch eines Zusatznutzens gerade des bislang mit Abstand potentesten Biologikums erscheint dieses Therapieziel so nicht aus der Leitlinie oder der täglichen Behandlungssituation ableitbar.

In diesem Zusammenhang müssen wir auch kritisch hinterfragen, warum im Head-to-Head-Vergleich mit Ustekinumab in der CLEAR-Studie beim Vergleich der PASI100-Response nur der Signifikanzparameter (RR) gewertet wurde, der nur mit einem Tausendstel über dem Signifikanzniveau lag, während die beiden anderen Berechnungen (OR und RD) eindeutig Signifikanz zwischen beiden Wirkstoffen zu Gunsten von Secukinumab nachweisen.

Auch bitten wir den G-BA in seiner Wertung unbedingt auch den Parameter des schnellen Wirkungseintritts der Substanz Secukinumab gewichtig zu berücksichtigen, da er in der patientenspezifischen Behandlungssituation gerade bei besonders schweren Krankheitsverläufen einen erheblichen Zusatznutzen darstellt, gerade um eine Hospitalisierung oder längere Arbeitsunfähigkeiten zu vermeiden, aber auch um die Adhärenz des Patienten in das Therapieverfahren zu stärken. Es stellt schon ein Zeugnis besonderer Realitätsferne dar, hier auch z.B. in puncto der vom Dossierverfasser einbezogenen MTX-RCT zu fordern, Placebo-kontrollierte Studien über mindestens 24 Wochen zu konzipieren, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Tatsache, dass es sich um eine lebenslange Erkrankung handelt, bedeutet nicht, dass der Leidensweg eines Patienten durch weitere 6 Monate Therapieversagen in der Placebo-Gruppe verlängert werden sollte. Wir können uns für ein solches Studiendesign genauso wenig ein positives Ethikvotum vorstellen, wie für die geforderte „patientenindividuell optimierte Standardtherapie“, die jedwede Verblindung unmöglich machen würde, vorausgesetzt das IQWiG wäre überhaupt in der Lage, die geforderten Merkmale „patientenindividuell“ und gleichzeitig „Standard“ überhaupt zu definieren. Den patientenindividuellen Zuschnitt eines Therapieregimes zu definieren obliegt ausschließlich dem Behandler und kann nicht Gegenstand einer Leitlinie oder gar einer randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie sein.

Es wird der Eindruck vermittelt, hier soll nicht nur die in der Praxis unfraglich vorhandene Unterlegenheit der Substanz Methotrexat aus formalen Gründen zerredet, sondern jedweden weiteren klinischen Prüfungen zukünftiger Wirkstoffe ein absurdes, nicht realisierbares Studiendesign auferlegt werden,

sodass auch zukünftig gleichartige Bewertungen die klinisch tätige Fachwelt in Sprachlosigkeit versetzen.

Im Namen unsere zahlreichen Patienten mit der chronischen Systemerkrankung Psoriasis bitten wir den Gemeinsamen Bundesausschuss die vorgebrachten Argumente der rein formalistisch-mathematischen Betrachtungsweise kritisch gegenüber zu stellen und im Sinne einer weiteren Verbesserung der Versorgung dieser Patienten die IQWiG-Bewertung zu revidieren und den klinisch eindeutigen Zusatznutzen gegenüber allen bisher verfügbaren, zweckmäßigen Vergleichstherapien, egal ob konventionelle Systemtherapeutika oder Biologika, zu erklären.

gez. **Dr. med. Ralph M. von Kiedrowski**

Facharzt für Dermatologie und Venerologie

Stell. Vorsitzender des Psoriasis Praxisnetz Süd-West e.V.

Dermatologische Schwerpunktpraxis Selters/Ww

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Secukinumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2015
von 12.22 Uhr bis 13.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Güttner

Herr Dr. Kress

Herr Dr. Melzer

Herr Dr. Wasmuth

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

Frau Schmitz (nicht anwesend)

Frau Dr. Schwarz (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Leverkus

Frau Dr. Schwanke

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

Herr Dr. Strömer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Mraz

Frau Ruf

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

Frau Dr. Alvarez-Ossorio

Frau Dr. Sickold

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

Frau Wilbertz

Herr Dr. Dr. Storim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Herr Schindler

Frau Finkler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter **Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck:**

Herr Prof. Dr. Thaci

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

Herr Prof. Dr. Huss-Marp

Frau Glogger

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

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Rasch

Frau Vitzthum

Beginn der Anhörung: 12.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Cosentyx. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. August 2015, zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, und zwar von Novartis, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, vom Berufsverband Deutscher Dermatologen, vom vfa, von medac, vom Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin Lübeck, vom Universitätsklinikum Essen, von der Universitätsklinik Marburg, von dem Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V., vom Dermatologikum Hamburg, von Pfizer, von UCB, von Biogen, von Ammiral Hermal, von MSD, von Janssen, von Celgene und von AbbVie.

Wir haben heute eine ganze Reihe von Gästen bei dieser Anhörung, die ich begrüßen muss, um die Anwesenheit im Protokoll zu dokumentieren. Von Novartis sind Herr Güttner, Herr Dr. Kress, Herr Dr. Melzer und Herr Dr. Wasmuth anwesend, von Pfizer Herr Leverkus und Frau Dr. Schwanke, Herr Dr. Strömer als Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen, Frau Mraz und Frau Ruf von Biogen, Frau Dr. Alvarez-Ossorio und Frau Dr. Sickold von Ammiral, Frau Wilbertz und Herr Dr. Dr. Storim von Janssen, Herr Schindler und Frau Finkler von Celgene, Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann von medac, Herr Professor Dr. Thaci vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Herr Professor Dr. Huss-Marp und Frau Glogger von AbbVie, Herr Professor Dr. Augustin von der DDG sowie Herr Dr. Rasch und Frau Vitzthum vom vfa. Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Dann können wir die Anwesenheit so protokollieren.

Wir führen heute wie üblich Wortprotokoll. Insofern meine ganz herzliche Bitte: Wenn Sie sich gleich einlassen, bitte Namen und entsendendes Unternehmen bzw. entsendende Institution angeben.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort gebe, um kurz auf die Dossierbewertung einzugehen und vielleicht noch etwas zu den in der vergangenen Woche nachgereichten Daten zu sagen, die wir hier zur Kenntnis genommen haben, spreche ich zwei Punkte an, die für mich wichtig wären. In der Nutzenbewertung wird ausschließlich die komplette Hautremission als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Mich würde interessieren, wie die Kliniker diese Abgrenzung einschätzen. Ein Kritikpunkt des IQWiG ist die Studiendauer von unter 24 Wochen der vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich. Nach diesem Kritikpunkt liegen keine verwertbaren Daten für die Lebensqualität aus dem direkten Vergleich vor. Da es sich jedoch um eine laufende Studie handelt, stellt sich für mich die Frage, ob diese zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen bzw. noch nachgereicht werden können. Dann noch eine Fragestellung zur zVT: Die zVT für die Subpopulation A erscheint für einige Stellungnehmer nicht plausibel. Nur Fumaderm hat eine Zulassung für die gesamte Subpopulation. MTX und Ciclosporin haben nur eine Zulassung für die schwersten Formen. Hierüber müssen wir, glaube ich, auch noch diskutieren.

Zunächst einmal erhält der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen. Vielleicht können Sie ein paar Takte zu dem einfließen, was in der vergangenen Woche an Daten nachgekommen ist. Herr Kress, bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung und die Möglichkeit, zum Thema Secukinumab noch einmal Stellung zu nehmen. Ich möchte uns gerne vorstellen. Herr Güttner ist für die Themen da, die etwas mit Statistik zu tun haben, Herr Melzer für die medizinischen Themen, Herr Wasmuth für gesundheitsökonomische Themen, und ich leite den Bereich Market Access.

Zu Beginn möchte ich unsere vier wesentlichen Punkte zur Bewertung des Dossiers noch einmal adressieren, bevor ich ausführlich auf die Daten eingehe, wie Sie es gerade angesprochen haben, die zum Zeitpunkt des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens noch nicht vorlagen, aus unserer Sicht für dieses Verfahren jedoch sehr relevant sind.

Folgende vier Themen möchte ich gerne ansprechen: als Erstes die enge Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss auf die Nutzenbewertung, dann die Patientenrelevanz von verschiedenen PASI-Operationalisierungen, insbesondere der PASI-75- und der PASI-90-Response, als dritten Punkt die Anerkennung einer Response von mindestens PASI 50 als patientenrelevanter Endpunkt, wie der G-BA uns beraten hat, und viertens die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen der PASI-100-Response, die für die Stellungnahme neu durchgeführt wurden. Zudem möchten wir heute die zusätzlichen Langzeitdaten der CLEAR-Studie einbringen, die wir Ihnen vorab übermittelt haben, woraus sich der fünfte Diskussionspunkt ergibt, die Vorstellung der 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie gegen Ustekinumab zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten aus den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität, die die Beurteilung der Langzeiteffekte von Secukinumab ermöglichen.

Zum ersten Punkt, nämlich der Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss in Vorbereitung auf die Nutzenbewertung, möchte ich sagen: In insgesamt vier Beratungsgesprächen wurden wir vom Gemeinsamen Bundesausschuss beraten, unter anderem zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zum Zeitpunkt der Studiauswertung, zur Abgrenzung von Subpopulationen und zu patientenrelevanten Endpunkten. Novartis hat natürlich grundsätzlich das Ziel, die Anforderungen des G-BA entsprechend umzusetzen. Die europäische Zulassungsbehörde hat Anfang dieses Jahres entschieden, Secukinumab aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit und Sicherheit eine Zulassung als Erstlinientherapie zuzusprechen. Nach Bekanntwerden dieser Entscheidung hat Novartis nach Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss alles unternommen, um auch in der nun hinzugekommenen Subpopulation A, also Patienten, die noch nicht mit einer systemischen Therapie vorbehandelt waren, schnellstmöglich direkt vergleichende Evidenz zu generieren. Dazu haben wir die PRIME-Studie gestartet, eben gegen Fumaderm, eine Vergleichstherapie. Das haben Sie vorhin angesprochen. Der erste Patient wurde Mitte April eingeschlossen. Die weitere Rekrutierung der Studie läuft momentan.

Um im Dossier die derzeit bestverfügbare Evidenz abbilden zu können, hat Novartis einen indirekten Vergleich gegen Methotrexat vorgelegt. Wir sind zwar in Bezug auf Subpopulation A etwas anderer Auffassung als das IQWiG, das den indirekten Vergleich nicht anerkennt hat, wollen dies aber heute nicht weiter thematisieren. Sobald die direkt vergleichenden Daten der PRIME-Studie vorliegen, werden wir diese zur Neubewertung vorlegen.

Im jetzigen Verfahren steht die Subpopulation A daher aus unserer Sicht nicht im Fokus der heutigen Anhörung.

Für die Subpopulation B wurde die CLEAR-Studie, die Secukinumab mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab direkt vergleicht, an die besonderen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung angepasst, wie zum Beispiel zusätzliche Abfragen in dem eCRF und eine zusätzliche Auswertung in Woche 24.

Da Novartis die erforderlichen Änderungen umgehend in die CLEAR-Studie implementiert und die Analysen wie vom G-BA angeregt durchgeführt hat, enthält das vorliegende Dossier nach unserer Auffassung daher Daten, die den Zusatznutzen von Secukinumab in Übereinstimmung mit den Anforderungen des G-BA belegen.

Zum zweiten Punkt, der Patientenrelevanz der PASI-75- und PASI-90-Response, möchte ich sagen, dass der Psoriasis Area Severity Index, abgekürzt PASI, ein Maß für die Krankheitsaktivität bei Psoriasis ist. Zum Beispiel bedeutet eine PASI-90-Response eine mindestens 90-prozentige Verbesserung des PASI, das heißt 90 bis einschließlich 100 Prozent Verbesserung des Krankheitsbildes, was einer nahezu oder ganz symptomfreien Haut entspricht.

Aus unserer Sicht ist nicht nur eine vollständige Remission, gemessen als PASI-100-Response, also einzig die 100-prozentige Erscheinungsfreiheit der Haut, als patientenrelevant einzustufen. Es ist vielmehr so, dass in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien eine PASI-75- und -90-Response als für Patienten relevant angesehen wird. Auch in der deutschen S3-Leitlinie und in europäischen Leitlinien wird als aktuelles Therapieziel die PASI-75-Response angegeben. Auch der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Balneophototherapie, auf dessen Basis diese Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab definiert wurde, fußt unter anderem auf Daten zur PASI-75- und -90-Response und bestätigt damit aus unserer Sicht deren Relevanz.

Zum dritten Punkt, Anerkennung einer Response für mindestens PASI 50 als patientenrelevanter Endpunkt in der G-BA-Beratung. Auch der G-BA hat die PASI-75- und -90-Response im letzten Beratungsgespräch Anfang dieses Jahres als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. Konkret wurde eine Response mindestens PASI 50 als patientenrelevanter Endpunkt in der Dimension Morbidität gesehen. Daher ist nach Ansicht des G-BA neben der PASI-100-Response auch die PASI-75- und die PASI-90-Response für die Nutzenbewertung von Secukinumab zu würdigen. Für die PASI-75-Response – dies entspricht einer 75- bis 100-prozentigen Verbesserung – sowie für die PASI-90-Response – dies entspricht einer 90- bis einschließlich 100-prozentigen Verbesserung – wurde im Dossier bereits eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab gezeigt.

Jetzt möchte ich zum vierten Punkt kommen, Ereigniszeitanalysen zur PASI-100-Response. Die Ereigniszeitanalysen der PASI-100-Response stellt ein Maß für die Geschwindigkeit dar, mit der der Patient eine PASI-100-Response erreicht. Novartis hat in der eingereichten Stellungnahme neue wissenschaftliche Erkenntnisse in Form einer Ereigniszeitanalyse der PASI-100-Response vorgelegt. Diese zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab mit einem p-Wert von 0,015. Auch daraus lässt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

Zum fünften Punkt, 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie. Dies ist eine Auswertung der vom G-BA definierten Subpopulation B. Diese Einschätzung des Zusatznutzens möchten wir außerdem durch die 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie untermauern, die wir Ihnen in der letzten Woche übermittelt haben. Wir haben in den letzten Tagen sehr intensiv daran gear-

beitet, nachdem der Datenbankschluss erst vor wenigen Tagen stattgefunden hat, schnellstmöglich die Daten aufzubereiten und für die vom G-BA definierte Subpopulation B zu analysieren, damit wir sie Ihnen heute vorstellen können. Ich möchte um Entschuldigung bitten, dass dies so kurzfristig geschehen ist; aber früher konnten wir wegen des Datenbankschlusses die Daten nicht übersenden.

Ich möchte diese Daten im Rahmen dieses Eingangsstatements kurz für Sie zusammenfassen. Wir können im weiteren Verlauf im Detail über die Daten sprechen. Die 52-Wochen-Daten bestätigen, dass Secukinumab nicht nur hinsichtlich der PASI-75- und -90-Response eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Ustekinumab aufweist, sondern auch eine signifikante Überlegenheit in allen Ereigniszeitanalysen, also PASI-75-, -90- und -100-Response. Darüber hinaus zeigt sich in der von Patienten berichteten Symptomatik, Juckreiz und Schuppung, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Dies spiegelt sich im Übrigen auch in der von Patienten berichteten Lebensqualität wider. Der Lebensqualitätsfragebogen DLQI, den das IQWiG in seiner Bewertung anerkannte, zeigte schon in Woche 16, also sehr schnell, einen statistisch signifikanten Vorteil von Secukinumab. Die Ergebnisse wurden aber leider in der Bewertung nicht berücksichtigt, da lediglich 16-Wochen-Daten zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vorlagen.

Mit den nun verfügbaren zusätzlichen Daten der Woche 52 kann der statistisch signifikante Vorteil von Secukinumab auch durch Langzeitdaten bestätigt werden. Eine weitere Auswertung des Lebensqualitätsfragebogens, nämlich die DLQI-0/1-Response, erlaubt eine Aussage darüber, wie viele Patienten sich nicht mehr durch ihre Erkrankung in der Lebensqualität eingeschränkt fühlen. Die Ergebnisse zur DLQI-0/1-Response in Woche 52 bestätigen die bereits in Woche 16 gezeigte statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Auch im Langzeitverlauf, nach 52 Wochen, haben signifikant mehr Patienten unter Secukinumab eine durch ihre Erkrankung nicht mehr eingeschränkte Lebensqualität.

Die 52-Wochen-Daten bestätigen außerdem das mit Ustekinumab vergleichbare Sicherheitsprofil, und in der Gesamtschau wird die Überlegenheit in mehreren Dimensionen, die für Secukinumab bereits mit den Daten des Dossiers und der Stellungnahme gezeigt werden konnten, durch die 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie bestätigt. Darüber hinaus zeigen die neuen Daten, dass eine Verbesserung des PASI patientenrelevant ist und die Patienten selber über weniger Juckreiz und Schuppung berichten. Außerdem bestätigen erstmals Langzeitdaten zum DLQI eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, eine Verbesserung der Lebensqualität. Wir werden selbstverständlich die 52-Wochen-Daten im Anschluss an die Anhörung an Sie im Detail übermitteln.

Zusammengefasst sehen wir nicht nur aus den im Dossier eingereichten 24-Wochen-Daten der CLEAR-Studie, sondern auch aus den nachgereichten Analysen der Stellungnahme und insbesondere aus den nun kurzfristig präsentierten Daten zu Woche 52 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Secukinumab-Patienten in der Subpopulation B. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. – Zunächst für das Protokoll die Feststellung – Sie haben es gerade auch gesagt –, dass die Übermittlung der jetzt mit Mail vom 30. September 20.49 Uhr vorgelegten Daten vorher nicht möglich war, also im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens, weil erst unmittelbar davor, also 14 Tage davor, der Datenbankschluss erfolgt ist. Das heißt, die Übermittlung dieser Daten war im

Rahmen unserer Verfahrensordnung in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren nicht möglich. Das ist ganz wichtig für die Fragestellung: Können wir die noch in die Bewertungen einbeziehen?

Bevor wir in die allgemeine Fragenrunde gehen, hätte ich eine generelle Frage an Herrn Professor Augustin. Herr Augustin, es ist jetzt mehrfach vorgetragen worden, auch in Stellungnahmen von vielen anderen, dass PASI 75 und PASI 90 auf der Basis der S3-Leitlinien als patientenrelevant und als patientenrelevante Endpunkte anzusehen seien. Herr Kress hat eben gesagt, PASI 75 ist jetzt in der S3-Leitlinie als relevant abgebildet. Vielleicht können Sie dazu ein paar Takte sagen, damit wir das ein Stück weit vor die Klammer gezogen haben. Bitte schön, Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Dazu gibt es wirklich eine klare Aussage. International und auch national sprechen die Leitlinien, die Konsensuspapiere der Therapieziele, die wissenschaftliche Evidenz und auch die gängige Versorgungspraxis ausweislich dafür, PASI 75 und 90 als Endpunkte einzusetzen und nicht PASI 100. Wir haben in der Stellungnahme, glaube ich, zehn Argumente dafür gebracht und diese zitiert. Ich will nur das allerwichtigste nennen. Wenn wir in großen Kohorten – das haben wir an vielen tausend Patienten deutschlandweit gemacht – im Register und auch in anderen Studien schauen, wie der Zusammenhang zwischen patientenberichteten Endpunkten ist, seien es Ankervariable zur Zufriedenheit, dem Gefühl, dass die Haut komplett abgeheilt ist, sei es der DLQI, dann finden wir stets bei PASI 50, 75 und 90 einen relevanten Anteil an Patienten, natürlich wachsend, der einen persönlichen Nutzen zieht. Aus Patientensicht ist ganz klar: Alle drei sind geeignet. Allerdings muss man wissen, dass unter den Alltagsbedingungen schon bei PASI 75 über 80 Prozent der Patienten einen persönlichen hinreichenden Nutzen äußern. Bei PASI 90 sind das fast 100 Prozent.

Wichtig ist auch, dass zwischen PASI 90 und 100 aus Patientensicht im Erleben gar kein zusätzlicher Nutzen herauspringt. Das finden wir auch in den Ankervariablen und im DLQI.

Lassen Sie mich den zweiten wichtigen Parameter, DLQI, noch kurz kommentieren. Hier wurde eingesetzt – wir meinen, zu Recht – der Cut-off DLQI 0/1 bei den 52-Wochen-Daten. Das ist heutzutage der international als am relevantesten bewertete Endpunkt der Lebensqualität, und das mit einer Evidenz dafür, dass Patienten den DLQI 0/1 für sehr relevant halten.

Der DLQI-0/1 wiederum differenziert in den großen Kohortenstudien auch nicht zwischen PASI 90 und PASI 100. Das heißt, Patienten erleben selbst PASI 100 gar nicht als zusätzlich nutzenbringend. Deswegen für uns das Votum, dass wir in der Weiterführung der Leitlinien PASI 75 und 90 verwenden werden.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Von mir erst einmal eine kleine Klarstellung. Ich habe gerade gelesen, was in unserer Bewertung steht. Da steht nicht, dass wir sagen, PASI 75 und PASI 90 sind nicht patientenrelevant. Ich glaube, was man hier beachten muss, ist, dass wir in dieser Situation eine relativ hohe Unsicherheit auf Basis der Daten haben, die im Dossier vorlagen. Einerseits haben wir die Unsicherheit des Instruments selber. Das sagt auch die EMA-Guideline. Man soll den PASI keinesfalls alleine als Wirksamkeitsparameter betrachten. Es

ist bekannt, dass auch Patienten mit einem hohen PASI-Wert relativ wenig klagen oder Beschwerden über ihre Erkrankung äußern und umgekehrt. – Das ist das eine.

In der Studie selber haben wir zu den Daten, die wir hatten, nämlich die Woche-24-Daten zu den Endpunkten Schmerz, Juckreiz und Schuppung, jeweils gar keine Unterschiede gesehen. Die patientenberichteten Endpunkte ergaben ein ganz anderes Bild als das arztbewer-tete Instrument PASI. Das war eine zusätzliche Unsicherheit. Leider war es so, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität nur zur Woche 16 da waren und das als zusätzliche Unsicherheit dazukam.

Das hat uns dazu bewogen, dass unklar ist, wie die Ergebnisse zu PASI 75 und 90 insgesamt zu interpretieren sind. Wir haben uns dann auf den PASI 100 zurückgezogen, bei dem wir sicher sein können. Hier ist auf jeden Fall ein patientenrelevantes Merkmal erreicht.

Die Ergebnisse zur Lebenszeitanalyse und zu Woche 52, die hilfreich gewesen wären, lagen zum Zeitpunkt des Dossiers noch nicht vor. – Das wäre es erst einmal dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte, Fragen.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu den QoL-Daten von Woche 52. Wir haben uns die kurz angeschaut. Es wäre jetzt äußerst relevant, zu wissen, ob die verwertbar sind, gerade auch vor dem Hintergrund, was Sie eben vorgetragen haben, was die Motivation des IQWiG war, die PASI-Vorteile in Zweifel zu ziehen.

Ich wollte zu den Patientenzahlen etwas fragen, zu den Missings. Wenn man einen Blick darauf wirft, sieht man, dass es in der Secukinumab-Gruppe zwei Patienten sind, die nicht in die Analyse eingegangen sind, in der Ustekinumab-Gruppe nur ein Patient, wenn ich das richtig sehe. Jetzt ist meine Frage: Das ist eine relativ hohe Zahl. Können Sie etwas dazu sagen, wie viele Missings Sie hatten? Falls ja, wie die Ersetzungsstrategie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Ich wollte nur ganz kurz auf Ihre vorherige Frage antworten. Unserer Ansicht nach – so haben wir auch die Beratung verstanden – sind PASI 75 und PASI 90 eigenständige Endpunkte in einer anderen Dimension als Lebensqualität, und es wird von einer Studie nicht gefordert, dass quasi in dieser Studie eine wie auch immer geartete Korrelation nachgewiesen werden muss. Aber wie auch immer, durch die Woche-52-Daten hat sich diese Frage vielleicht erübrigt oder ist jetzt geklärt worden. – Aber vielleicht zur nächsten Frage.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sie haben es angesprochen, die 52-Wochen-Daten, ich glaube, zum DLQI war es konkret. Hier haben wir Rücklaufquoten von 98,78 Prozent bei Secukinumab und 99,33 Prozent. Die Ersetzungsstrategie war mit LOCF gewesen.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie haben so hohe Rücklaufquoten? – Danke. Das ist tatsächlich ungewöhnlich.

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

Herr Kunz: Ich habe eine Frage an Professor Thaci. In welcher Weise und mit welchen Messinstrumenten soll bei zukünftigen Innovationsverbesserungen einer lebensbegleitenden

Psoriasis, die ursächlich nicht geheilt werden kann, ein Nutzen belegt werden, wenn weltweit kein wissenschaftlich anerkanntes Messinstrument für klinische Parameter der Schuppenflechte mehr zur Verfügung steht und der PASI 100 nicht mehr gesteigert werden kann, und warum ist es eine falsche Annahme der Patientenvertretung, dass eine PASI-100-Forderung die klinische Forschung beim Psoriasis komplett zum Erliegen bringt?

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

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Ich darf mich kurz vorstellen. Ich bin Leiter des Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin in Lübeck. Ich bin der Erstautor der CLEAR-Studie, derjenige, der quasi auch bei der Gestaltung der Studie, beim Studiendesign, mitgewirkt hat. Da geht es um die Fragestellung: Was ist das Maß aller Dinge in Zukunft? Sollen wir PASI 50 nehmen, das, was wir bis vor kurzem als Maß genommen haben? In Absprache mit International Psoriasis Council und auch mit anderen ganz hochrangigen Vertretern, mit denen wir über die Scores gesprochen haben, sind wir einig, dass PASI 90 oder mehr als 90 für uns zurzeit als Messlatte gilt. Wir müssen einig sein, das ist eine Suppressionstherapie. Wir können die Erkrankung nicht heilen. Wenn wir heilen würden, würden wir vielleicht überlegen, ob wir ein PASI 100 machen würden, dass PASI 100 ein Maß wäre. Aber im Moment richten sich alle Therapien nur nach Symptomen. Wir können die Symptome nur unterdrücken. Wenn wir heute in der Dermatologie 90 Prozent der Symptome unterdrücken können, ist das ein Riesenunterschied zu dem, was wir in der Rheumatologie, wo wir 20 Prozent haben – und da sind wir glücklich –, oder in der Gastroenterologie haben, wo wir wenige Patienten haben. Auch aus wissenschaftlicher Sicht ist es wichtig, dass man für ein Studiendesign genug Patienten hat, um auf eine bestimmte Fragestellung zu antworten. Bei diesen primären Endpunkten legt man von vornherein fest: Wie viele Patienten dürfen eigentlich an der Studie teilnehmen? Wie ist der Unterschied? Können wir einen Unterschied sehen? Der primäre Endpunkt ist bei der Berücksichtigung eigentlich entscheidend.

Um auf Ihre Frage zurückzukommen: Kann man die Unterschiede sehen? Selbstverständlich, wenn Sie ausreichend powern. Sie können jede Studie ausreichend powern, um einen Unterschied zu sehen. Da kann man vielleicht auch zu einem PASI 100 einen Unterschied sehen. Aber ich glaube, es ist nicht sinnvoll, wenn wir von PASI 90 abweichen; denn im Moment wird PASI 90 sowohl von der EMA als auch von allen Fachgesellschaften empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Es gibt uns sicherlich Anreize, darüber nachzudenken, wie wir bei künftigen Beratungen in diesem Therapiefeld beraten, wenn ich höre, dass wir über PASI 50 und über PASI 75 gesprochen haben. Aber das wird an anderer Stelle zu diskutieren sein. – Frau Bickel, bitte schön.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sehen Sie den PASI als eigenständigen Endpunkt? Denn Sie sprachen eben davon, dass das korreliert mit Patientenzufriedenheit etc.

Dann habe ich eine Frage an die Firma Novartis. Wie erklären Sie sich, dass PASI 90 und PASI 75 statistisch signifikant zugunsten Ihres Präparats sind, aber die Einzelkomponenten nicht, wie das IQWiG aufgeführt hat, zum Beispiel Rötung oder Schuppung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Kliniker, Herr Professor Augustin, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): PASI und DLQI sind zwei verschiedene Konstrukte. Das eine ist ein objektives Schweregradmaß, und das andere ist Ausdruck der Wahrnehmung des Patienten. Dafür gibt es eine gewisse Überlappung, aber in der klinischen Versorgung jede Menge Beispiele, dass sie nicht immer konkordant sind.

Zu dem Kommentar des IQWiG noch einmal: Wenn Sie große Gruppen von Patienten anschauen, sehen Sie, es gibt im Querschnitt zwischen beiden keine oder nur eine geringe Assoziation oder Korrelation. Allerdings sind unter einem therapeutischen Prozess beide in der Entwicklung eines Delta gleichgerichtet. Da kommt es darauf an, dass also ein Delta PASI, also die Differenz im Vorher-Nachher-Vergleich, durchaus eine Korrelation zu einem Delta in der Lebensqualität zeigt. Das darf man nicht vergessen. Wenn Sie fragen: Wie machen wir es in der Praxis? Wir erheben bei jedem Patienten bei uns im Psoriasis-Zentrum sowohl den DLQI als auch den PASI. Beide gehen in die gemeinsam getroffene therapeutische Entscheidung ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal ganz konkret: Ist es ein eigenständiger Endpunkt, yes or no?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Beide sind eigenständige Endpunkte, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beide sind eigenständig.

(Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja!)

Denn am Schluss haben Sie es wieder vermengt, indem Sie gesagt haben, beides geht in die Beurteilung ein. – Herr Thaci, bitte.

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Noch einmal zu PASI 100. Wenn Sie einen Patienten haben, der eine kleine Rötung hat, eine minimale Schuppung, bedeutet das, dass dieser Patient den Endpunkt PASI 100 nicht erreicht. Das heißt, es ist doch subjektiv, dass man jeden Patienten ganz genau anschaut. Wenn Sie eine minimale Schuppung sehen, dann wird das nicht PASI 100 sein. Nur damit Sie das Gefühl für den Kliniker haben, der einem Patienten gegenübersteht: Wenn er die kleinste Rötung sieht, wird dieser Patient PASI 100 nicht erreichen. Ist das eigenständig? Ja, es ist eigenständig, Wie sieht es mit DLQI aus? Es korreliert eigentlich gut. Es korreliert nicht sehr gut, aber gut mit PASI und auch mit einer Verbesserung des klinischen Zustands. Es kann sein, es gibt auch Patienten – das wurde vorhin erwähnt –, bei denen sich der PASI super gut verbessert, aber Lebensqualität ist nicht etwas, was Sie in zwei oder drei Wochen verbessern können. Wir sehen nach einem Jahr, nach zwei oder drei Jahren, dass DLQI erst im Nachhinein noch besser mit dem PASI korreliert. Aber es ist ein eigenständiger Messpunkt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Direkt dazu. Wenn ein Patient eine kleine Schuppung hat, kann er kein PASI 100 erreichen. Das ist natürlich richtig. Man würde auch nie infrage stellen, dass die Verbesserung ein patientenrelevanter Nutzen ist. Aber die Unschärfe in der Studie gibt das nun einmal nicht her. Wir haben nur PASI 90 und PASI 100. Alles dazwischen ist im 10-Prozentpunkte-Bereich. Die Patienten, die ganz knapp vor PASI 100 sind, sind als solche nicht erfasst. Deswegen kann man sich nur auf das eine oder das andere beschränken.

Das andere, worauf ich noch eingehen wollte, war die Korrelation zu DLQI. Ich glaube, dass das tatsächlich nicht das Primäre ist. Ich glaube, dass die Korrelation – danach hat Frau Bickel gerade gefragt; die Frage ist nicht beantwortet worden – zwischen dem PASI und den vom Patienten selbst erfassten berichteten Symptomen ist. Da würde ich eher eine Korrelation sehen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Danke. – Sehr geehrte Damen und Herren, ich sitze hier quasi als Bürger vor der Politik. Ich bin niedergelassener Dermatologe, vertrete gleichzeitig aber auch 3.500 niedergelassene Dermatologen als Präsident unseres Berufsverbandes. Wir versorgen diese Patienten. Als ich gesehen habe, welche Maßstäbe in einer solchen Nutzenbewertung gesetzt werden, habe ich gedacht: Das hat doch mit Versorgung nichts mehr zu tun. Deswegen habe ich gesagt, ich versuche es einmal, ich gehe dorthin.

Wie Herr Professor Thaci schon sagte, jeder PASI 100 bedeutet, der Patient darf keinen gelblich verfärbten kleinen Zehennagel haben, der darf keine Schuppung hinter dem Ohr mehr haben, der darf keine Rötung am Knie haben, sonst haben wir nicht das erreicht, was, wenn man dem Gedankengang des IQWiG folgt, zu erwarten ist oder was man in der Versorgung haben möchte. Das würde für uns in der Niederlassung bedeuten, dass wir die Patienten mit sehr viel höheren Anstrengungen und sehr viel höheren Kosten versorgen müssten, um an diese Forderung heranzukommen. Ich kann mir nicht wirklich vorstellen, dass unser deutsches Gesundheitssystem das auf die Dauer hergibt.

Ich habe meine Kollegen gebeten, sich dazu zu äußern, wo sie denn den richtigen PASI sehen. Wir haben in einem großen Psoriasis-Netz eine Umfrage gemacht. Dabei ist herausgekommen, dass nur 5 Prozent der behandelnden Hautärzte einen PASI 100 für ein erstrebenswertes Therapieziel halten, während 90 Prozent zwischen PASI 75 und PASI 90 geantwortet haben. Die restlichen 5 Prozent – nur der Vollständigkeit halber – waren mit PASI 50 zufrieden. Das ist das, was Versorgungsrealität ist. Das ist Versorgungsrealität in 2015, das heißt, nachdem wir zehn Jahre von neuen Medikamenten verwöhnt worden sind. Vor zehn Jahren hätte eine solche Befragung völlig anders ausgesehen. Jetzt sind wir an einer Schwelle, wo wir uns überlegen, ob neue Medikamente, die wir für die Versorgung dringend haben wollen, wenn wir die schwer betroffenen Patienten gut versorgen können, noch die Hürde nehmen und die Ansprüche erfüllen können, die an ein solches Medikament gestellt werden. Da frage ich mich wirklich, ob unsere Patienten so lange warten sollen und ob wir uns an dieser Stelle auf einen PASI 100 einigen wollen und alle anderen Studienendpunkte in einem Head-to-Head-Vergleich, der signifikant war, ausschließen.

Eine letzte Bemerkung. Die Signifikanz wäre für den PASI 100 sogar da gewesen, wenn man die Odds Ratio genommen hätte. Aber beim Relative Risk fehlte gerade 1/1000, das heißt, wir haben ein p von 0,051. Nach meiner Kenntnis bedeutet das, die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt 1/1000 zu hoch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Strömer. – Ergänzend dazu, Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Ich wollte auf Ihre Frage von vorhin eingehen. Ich glaube, es ist hilfreich, zu wissen, dass die Schuppung, die wir im Tagebuch erhoben haben, kein Parame-

ter war, der in die Analyse des PASI eingegangen ist. Die Schuppung, die für den PASI erhoben wurde, wurde direkt vom Arzt erhoben und ist insofern objektiver und zwischen Patienten besser vergleichbar als ein individuell erhobener Parameter. Aber Ihre Frage zielt, glaube ich, darauf hin, wieso man, wenn die Krankheit besser wird und deutlich besser wird, das in der einen im Vergleich zur anderen Therapie nicht in den patientenberichteten Outcomes wiedererkennen kann. In allen patientenberichteten Outcomes sehen wir eine deutliche Besserung gegenüber Baseline. Wir sehen in Woche 24 einen Trend in Richtung Überlegenheit von Secukinumab. Der ist dort noch nicht signifikant. Er wird aber insbesondere gerade für die Schuppung, aber auch für den Juckreiz in Woche 52 signifikant. Insofern bewegt es sich in die gleiche Richtung. Wir haben mit den Responderanalysen von PASI 75 und 90 einfach noch objektivere und umfassendere Instrumente, die durch den Arzt erhoben werden, die eine bessere Trennschärfe aufweisen und früher den Unterschied zwischen den Medikamenten zeigen können.

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

Herr Dr. Heckemann: Ich habe mit dem PASI ein Problem. Das ist eine rein quantitative Angelegenheit. Bei PASI 50 oder weniger ist das vielleicht egal. Aber wenn ich in dem Bereich von 90 oder mehr bin, ist für den Patienten ganz entscheidend, an welcher Stelle die Hauterscheinungen sind. Da ist die Stirn wesentlich entscheidender als der Ellenbogen, denke ich einmal. Ich könnte mir vorstellen, dass Patienten, um den letzten Rest am Ellbogen wegzubekommen, nicht bereit wären, eine intensivere und dann vielleicht mit mehr Nebenwirkungen behaftete oder längere Therapie in Kauf zu nehmen. Insofern stellt sich für mich einfach die Frage: Haben wir hier etwa PASI 90 ohne Zusatzinformation, an welcher Stelle sich das bei den Patienten abspielt? Denn ich könnte mir vorstellen, dass der Benefit für den Patienten alleine dadurch variieren kann, und zwar erheblich.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Der PASI ist als Summenscore, der die Erscheinungen an allen Hautstellen zusammenfasst, ein gut etabliertes Instrument. Es gibt einzelne Scores, die sich auf bestimmte Hautstellen des Körpers beziehen. Allerdings ist für den PASI die beste vergleichende Evidenz zwischen verschiedenen Arzneimitteln, die zugelassen wurden, vorhanden. Es ist theoretisch möglich, eine Analyse der Stellen und der Besserung an verschiedenen Stellen durchzuführen. Der PASI erhebt diese Daten. Eine solche Analyse ist meines Wissens bisher aber noch nicht durchgeführt worden. Ich denke aber, wenn das das Entscheidungskriterium für einen Zusatznutzen oder keinen sein sollte, dann lassen Sie uns das bitte wissen. Dann analysieren wir zum Beispiel den Kopf getrennt und werden sehen, ob sich da auch eine 90-prozentige Besserung ergibt. Natürlich vergibt man sich einen Teil der Sensitivität des Instruments, wenn man andere Körperteile außen vor lässt. Die Trennung anhand der Körperteile ist nicht so trennscharf in Richtung sichtbare und nicht sichtbare Körperstellen, wie man das gerne hätte. Wir haben zum Beispiel keine Erhebung nur der Hände oder nur der Fingernägel, was sich von den oberen Extremitäten in Bezug auf die Trennung etwas unterscheiden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte an dieser Stelle in Richtung von Herrn Dr. Heckemann sagen, weil das für die Beratungen wichtig ist: Bei den Beratungen im G-BA wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass nicht spezifiziert nach bestimm-

ten Körperstellen dargestellt werden soll, weil in der Beratung davon ausgegangen worden ist, dass der PASI als vergleichendes Instrument ohne diese Spezifikation für sich genommen eine Aussagekraft hat. Insofern wäre es ein Gebot der Fairness, weil es von der Beratung abweichen würde, wenn es darauf ankäme, einen entsprechenden Hinweis zu geben. Ganz wichtig: Wir haben das in der Beratung an dieser Stelle ausdrücklich nicht verlangt. – Herr Kunz.

Herr Kunz: Ich habe eine Frage an Professor Augustin. Der PASI setzt sich aus vier Kriterien zusammen, die alle durch den Vertragsarzt oder den Kliniker optisch aufgenommen werden. Das sind erkrankte Hautfläche, Rötung, Infiltration und Schuppung. Dann ist es ein komplizierter Rechenmechanismus, der letztlich zu einer Zahl zwischen 0 und 72 führt. Wie realistisch ist es, einen PASI 100 darzustellen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der PASI ist in den 70er-Jahren entwickelt worden, zu einer Zeit, als noch keiner über Nutzenbewertung nachdachte und Forschung anders praktiziert wurde. Er hat sich historisch durchentwickelt, weil er immer häufiger eingesetzt wurde, aber nicht verbessert. Insofern sind wir mit dem PASI weit weg von einem optimalen Instrument. Ich glaube, das zeigt auch die Diskussion hier. Aber er ist in über 1.000 klinischen Studien eingesetzt worden und bei allen Behörden, FDA, EMA, der Standard der Bewertung. Insofern müssen wir mit den Einschränkungen dabei leben. Sie haben eine angesprochen, Herr Kunz, die in der Tat besteht. Das ist nämlich die Frage: Können zwei unabhängige Prüfärzte zum gleichen Ergebnis kommen? Wie hoch ist die Interraterreliabilität dieses Instrumentes? Das wird in der klinischen Forschung intensiv trainiert. Wir alle machen, wenn wir klinisch forschen, Trainings dazu, auch mit unseren Studienkrankenschwestern, den Study Nurses, um auf ein Maß zu kommen, das minimiert wird. Dennoch gibt es in der klinischen Forschung eine Unsicherheit, und niemand kann zu 100 Prozent bewerten: Ist es eine Restläsion der Psoriasis, oder ist es nur ein hinterbliebener, pigmentierter Fleck, der gar nicht in die Wertung eingeht?

Im Übrigen ist aus Patientensicht – das hatte ich vorhin schon angedeutet – nicht das Erleben, dass, wenn PASI 100 vorliegt, in jedem Fall die Schuppenflechte weg ist. Ungefähr 15 Prozent haben das Gefühl, dass immer noch etwas ist, und seien es verbliebene Pigmentverschiebungen. Insofern bleibt eine Unschärfe. Vor diesem Hintergrund sollten wir hier auch diskutieren.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte gerne auf das eingehen, das Herr Strömer gerade gesagt hatte. Ich habe es so verstanden, dass der Eindruck erweckt ist, wir würden uns einzig und allein auf den PASI 100 fokussieren. Das möchte ich klarstellen. Ich habe vorhin versucht zu erläutern, dass es nicht so ist. Der Grund war einzig und allein, dass die Unsicherheit in dieser spezifischen Situation der Studie zu den Daten, die im Dossier vorlagen, einfach zu hoch war, um die anderen Endpunkte zu akzeptieren.

Eine Frage habe ich allerdings noch. Sie haben gerade eine Befragung der Ärzte zum erstrebenswerten Therapieziel bei der Psoriasis erwähnt. Wäre es nicht wichtiger, zu fragen, wie die Patienten das sehen, statt die behandelnden Ärzte? Gibt es entsprechende Befragungen? Wie sehen da die Ergebnisse aus?

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

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich bin angesprochen worden. Ob ich die Frage beantworten kann, weiß ich nicht. Wie gesagt, ich betreibe eine Praxis in Mönchengladbach. Für heute ist sie verwaist, aber das war es mir wert. Wir haben einen Zugriff über dieses Ärztenetz, über 300 bis 400 Kolleginnen und Kollegen, die sich besonders mit diesem Krankheitsbild befassen und die miteinander gut arbeiten. Die haben ein solches Umfragetool. Das heißt, in der Kürze der Zeit habe ich einfach geschaut: Liege ich mit meiner Vorstellung völlig daneben, oder vertrete ich tatsächlich die Vorstellung meiner Kollegen, die mich zwar mandatiert haben, den Verband zu leiten, aber nicht mandatiert, etwas zur Schuppenflechte zu sagen. Nun habe ich aber eine Rückmeldung. Die sagt mir das Gleiche, was ich auch fühle, nämlich dass es nicht darauf ankommt, ob der Patient zu 100 Prozent frei ist. Einen Zugang, die Patienten zu fragen, habe ich nicht. Ob es dazu Studien gibt, wird sicher einer der wissenschaftlichen Kollegen von mir, die im Raume sind, beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strömer. Ich stelle mir in dieser Sekunde die verwaiste Praxis vor. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Direkt auf diese Frage: Es gibt zahlreiche Studien, international, aber eben auch in Deutschland, die genau danach gefragt haben: Was ist aus Patientensicht eine relevante Verbesserung, wie soll sie gemessen werden? Wir haben das selbst – ich hatte das vorhin schon angedeutet – gemacht, indem wir Patienten befragt haben: Wie relevant ist für Sie eine bestimmte Veränderung im PASI, die Sie erlebt haben, oder worauf kommt es Ihnen an? Das haben wir zum Teil mit den Ankervariablen basiert gemacht, mit Einzelfragen, mit Patientennutzenfragen an insgesamt über 10.000 Patienten in Deutschland. Die Baseline daraus ist, dass in der Tat Patienten ganz wesentlich an erlebbaren Verbesserungen und nicht an einer perfekten Verbesserung gelegen ist – wenn Sie es darauf reduzieren wollen. Ich kann den PASI 100 in den Patientenvoten, die wir erhoben haben, überhaupt nicht wiederfinden.

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

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Zu den Fragen von Herrn Kunz. In der CLEAR-Studie wurde auch ein PASI-Training gemacht. Das heißt, vor Beginn der CLEAR-Studie wurde ein Investigator Meeting abgehalten, in dem die Prüfärzte explizit darauf geschult wurden, dass die Unterschiede minimal sind. Das heißt, man hat schon dafür Sorge getragen, dass weltweit die gleichen PASI-Maßstäbe angelegt werden, dass es gleich bewertet wird.

Zu Ihrer Frage, wie es mit PASI 90 aussieht, ob der PASI das widerspiegelt, was die Patienten wollen. In der Tat ist es so, dass die Patienten mit einer minimalen Psoriasis leben können. „Minimal“ haben wir definiert, dass es mindestens 50 Prozent Besserung geben muss. Das war vor zehn Jahren. Je besser die Behandlungsmethoden heute sind, desto mehr ist unser Appetit und ist der Appetit der Patienten gestiegen, sodass wir 75 und 90 Prozent angeboten haben. Allerdings sind 100 Prozent bei einem konkreten Patienten auch rechnerisch selten möglich.

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

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich würde gerne auf zwei, drei Punkte eingehen, die von mehreren Seiten kamen. Denn ich denke, man kann es relativ gut mit einem Parameter beantworten, nämlich mit dem DLQI, insbesondere mit der DLQI-0/1-Response. Denn dieser zeigt letztendlich durch die Studie hinweg – wir haben im Dossier Woche 16 gezeigt, wir haben Woche 52 nachgereicht – ganz klar einen signifikanten Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das sollte andere Dinge mit umfassen wie zum Beispiel die Hautstelle, wo etwas zu finden ist.

Sie haben es eingangs erwähnt, Herr Professor Hecken: Warum gibt es diese Daten zu Woche 24 nicht? Es gibt sie nicht deshalb nicht, weil wir sie nicht zeigen wollen oder weil wir sie nicht ausgewertet haben. Das ist nicht der Grund. In der Studie wurde in der Woche 24 der Patientenfragebogen nicht ausgeteilt, sondern nur zu Woche 16 und zu späteren Zeitpunkten, unter anderem zu Woche 52. Aber wenn man die Daten nimmt, die da sind, Woche 16 und Woche 52, sieht man durchgehend den Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt DLQI0/1 und zu Woche 52 auch im Fragebogen, im Tagebuch des Patienten, bei der Schuppung und beim Jucken, einen signifikanten Effekt. Dadurch sieht man in der Gesamtschau sehr gut, dass da ganz klar ein Zusatznutzen da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch Fragen zu der PASI-Problematik? – Herr Strömer, noch einmal. Wenn die Praxis schon leer steht.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Dann muss es sich auch lohnen, dass ich hierhergekommen bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann muss etwas im Protokoll stehen.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Damit ich mit einem guten Gefühl nach Hause fahre. – Wir reden die ganze Zeit über PASI 100 und die Frage, ob das für den Patienten das ist, was er möchte. Wenn der Patient bei mir mit PASI 100 in der Praxis ist, dann ist er nicht beschwerdefrei, dann hat er Angst davor, dass man ihm das Medikament irgendwann wegnehmen könnte, dann hat er Angst davor, dass sein Therapeut nicht mehr da ist, der ihm das verschreibt, weil es ja längst nicht alle verschreiben, dann hat er Angst vor einer erneuten Verschlimmerung der Erkrankung oder hat Angst vor Langzeitnebenwirkungen des Medikamentes, oder, oder, oder. Der ist dann nicht beschwerdefrei. Wenn das IQWiG sagt, PASI 100 ist das Entscheidende, dann darf ich nachfragen: Wo gibt es die Studie dazu? Es ist nicht evident, dass man einfach sagen könnte: Es ist so. Wenn PASI 90 und PASI 75 als fraglich hinterfragt werden, wo ist dann die Evidenz für PASI 100? Ich kenne mich in der Literatur nicht so gut aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich hätte als Jurist fast gesagt: Wer von uns ist schon beschwerdefrei? Das hat jetzt aber nichts mit dem PASI zu tun. – zVT für Subpopulation A: Dazu gab es eine Reihe von kritischen Anmerkungen. Nehmen wir das zur Kenntnis, oder möchte dazu noch jemand ausführen? – Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich wollte gerne anmerken, dass die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorsieht, dass für die Auswahl der Therapeutika für die ZVT grundsätzlich eine Zulassung vorliegen muss. Das Zulassungsgebiet für Secukinumab lautet mittelschwere bis schwere Psoriasis. Wir haben sowohl die Recherche des Gemeinsamen Bundesausschusses als auch die Mustertexte für Methotrexat herangezogen und möchten noch einmal darauf hinweisen, dass sowohl Methotrexat als auch Ciclosporin nur

für schwere Formen der Psoriasis zugelassen ist und auch nur, nachdem konventionelle Therapien versagt haben. Wir sehen hier also keine Gleichwertigkeit der beiden Medikamente.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, dazu.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ergänzend zu unserer Stellungnahme. Wir würden gerne den Stellenwert von PUVA hinterfragen, inwiefern hier eine Langzeittherapie genauso adäquat wäre wie bei anderen systemischen Therapien. Das ist ein Bestandteil der Oder-Verknüpfung. Das ist die eine Frage.

Die andere ist: Es war für uns nach wie vor nicht klar – die Definition des G-BA ist patientenindividuelle optimierte Therapie, dann folgen die vier Möglichkeiten im Rahmen einer Oder-Verknüpfung –: Was ist hier das Ausschlaggebende? In einem indirekten Vergleich wurde die Wahl vom Hersteller, MTX, ausgeschlagen. Das ist nicht patientenindividuell optimiert. Der Hersteller führt gerade eine direkt vergleichende Studie gegen Fumaderm durch. Ist das eine adäquate Umsetzung der Vergleichstherapie vom G-BA? Da würden wir uns verbandsseitig für alle Hersteller ein bisschen mehr Klarheit wünschen, wie eine solche Studie genau auszusehen hätte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich hier noch unterschiedliche Anmerkungen zur Dosierung. – Die nehmen wir einfach zur Kenntnis. Körpergewicht überdurchschnittlich hoch. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zur Langzeitsicherheit Ihres Medikaments. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann oder möchte?

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben auf dem AAD zum ersten Mal Zweijahresdaten zu Secukinumab publiziert. Das Sicherheitsprofil des Medikaments war auch nach zwei Jahren Therapie unverändert gut. Es haben sich keine neuen Sicherheitsbedenken ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Bickel? – Danke. – Herr Kunz, zur Phototherapie, nehme ich an.

Herr Kunz: Nein, zum Gewicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht zur Phototherapie? – Zum Gewicht.

Herr Kunz: Ich spreche jetzt Herrn Thaci an. Die CLEAR-Studie verläuft nach einem statistischen Plan. Bei der Psoriasis spielt das Gewicht bezüglich der Dosis letztendlich eine Rolle. Ich nehme einmal an – ich weiß es nicht genau –, Sie haben das Durchschnittsgewicht, das bei Menschen mit Psoriasis zu finden ist, angesetzt und nicht das der Normalbevölkerung. Kann man das Gewicht eines Menschen mit einer Psoriasis im Schnitt vergleichen mit dem in der Normalbevölkerung, oder geht das einfach nicht?

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

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Patienten mit Psoriasis sind in der Tat übergewichtig, unabhängig davon, ob wir eine Studie aus den USA mit einer europäischen Studie vergleichen. In der Tat weisen Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Psoriasis ein höheres Gewicht auf. Hier war auch entscheidend, zu sehen, ob alle Patienten ansprechen. In der Regel sprechen Patienten, die wenig wiegen, viel besser an. Je schwerer die Patienten, umso geringer ist die Ansprechrate. Das ist etwas, was als Komorbidität bei Psoriasis anerkannt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich möchte das ergänzen, weil wir es auch in der Stellungnahme vermerkt haben. Im deutschen Psoriasis-Register mit etwa 4.000 Patienten und in den weiteren bundesweiten Studien mit noch einmal 5.000 Patienten findet sich unisono ein mittleres Gewicht der Patienten mit Psoriasis von etwa 85 kg, also etwa 9 kg mehr, als im Mikrozensus für den Durchschnittsdeutschen angegeben. Wir meinen, dass das bei der Bemessung der Dosierung Berücksichtigung finden muss.

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

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage zur CLEAR-Studie. Sie haben Patienten eingeschlossen mit einem PASI-Score ≥ 12 . Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris wird eigentlich mit einem BSA > 10 Prozent bzw. einem PASI > 10 beschrieben. Warum haben Sie 12 gewählt? Ich meine, in der Nutzenbewertung wird es auch angesprochen. Da ist ein Delta; die 11 wird sozusagen ausgeschlossen. Mich würde interessieren, warum Sie die Grenze so gewählt haben und nicht bei 10.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben in den Zulassungsstudien, die der CLEAR-Studie vorangegangen sind, die Grenze mit den Behörden abgestimmt und haben uns dann im Verlauf dafür entschieden, weiterhin mit dieser Grenze zu arbeiten. Mit den Behörden war moderate bis schwere Plaque-Psoriasis abgestimmt. Insofern ist ein Standard, einen PASI > 12 als Einschlusskriterium für klinische Studien, für Zulassungsstudien in der Psoriasis zu wählen. Um die Homogenität der Population der verschiedenen Studien, die wir durchführen, zu gewährleisten, haben wir uns dafür entschieden, weiter bei 12 zu bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Ein PASI > 10 und ein BSA > 10 – das beruht auf den englischen Guidelines – ist die Definition einer mittelschweren bis schweren Psoriasis. Bei den klinischen Studien weltweit – da sind wir uns einig – gilt 10 als mittelschwer und leicht, und ab 12 definieren wir die Kandidaten für eine systemische Therapie. Bei der CLEAR-Studie haben wir im Durchschnitt einen PASI von über 20, 21, 22, sodass wir die Population, die behandelt wurde, nicht leicht oder mittelschwer war, sondern in der Tat mittelschwer bis schwer. Wir haben im Durchschnitt einen PASI von über 20.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Dr. Melzer. Sie sagten gerade, in anderen Studien ist auch PASI 12 gewählt worden, nicht nur in Ihren. Es ging auch darum, die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, zum Beispiel Ustekinumab. Die hatten auch ein Einschlusskriterium von PASI 12?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kunz.

Herr Kunz: Meine Frage geht an Professor Augustin. Folgen Sie dem Argument der Patientenvertretung, dass alleine schon das Testat der Zulassung des Wirkstoffes Secukinumab zur Therapie einer Schuppenflechte als Erstlinientherapie der europäischen Zulassungsbehörde EMA, die der pharmazeutische Unternehmer nicht beantragt hat, für den G-BA einen Zusatznutzen belegt, weil damit vielen Psoriasis-Patienten unsinnige therapeutische Schleifen mit hohem Potenzial an Nebenwirkungen erspart bleiben, was sich in der Nutzenbewertung nicht wiederfindet? Wenn Sie dem nicht folgen, warum nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, jetzt können Sie es uns aber geben. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich denke, das sind zwei verschiedene Dinge. Mir liegen zu der Entscheidung der EMA keine Tragenden Gründe vor. Ich kann es nicht bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin, nicht für den Inhalt der Antwort, sondern nur für die Antwort. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen.

Herr Dr. Kress (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zusammenfassend möchte ich unterstreichen, dass wir zahlreiche Daten vorgelegt haben, die zeigen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab in der Subpopulation überlegen ist. Das sind zum einen die eingereichten Daten des Dossiers. Diese zeigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegen Ustekinumab in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten PASI-75- und -90-Response sowie in den zugehörigen Ereigniszeitanalysen.

Zum Zweiten. Die mit der Stellungnahme vorgelegte Ereigniszeitanalyse der PASI-100-Response bestätigt ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab.

Zum Dritten. Die nun verfügbaren 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie zeigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab in den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität.

Wir möchten Sie jetzt bitten, bei der Beschlussfassung aus den heute diskutierten Gründen neben der PASI-100-Response ebenfalls die PASI-75- und -90-Response als patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen und die kurzfristig nachgereichte Analyse der 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie in die Ableitung des Zusatznutzens einfließen zu lassen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kress, danke an alle, die da waren. Danke, Herr Strömer, dass Sie heute Ihre Praxis zugemacht haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben und dann auf dieser Basis eine Entscheidung treffen.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 13.25 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: 2015-06-01-D-167 Secukinumab

Stand: April 2015

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

Secukinumab

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Phototherapie: UV-B, Balneo-Phototherapie, PUVA</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014. 15. Balneophototherapie</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet Text aus Fachinformation
Zu bewertendes Arzneimittel: 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.“
Systemische Therapie	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. (Stand 09/2014)
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 (siehe Abschnitt 5.1). (Stand 09/2014)
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 (siehe Abschnitt 5.1). (Stand 07/2014)
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 (siehe Abschnitt 5.1). (Stand 03/2014)
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.
Ciclosporin L04AD01 Sandimmun® Optoral Weichkapseln	[...] 4. Schwerste therapieresistente Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. [...] (Stand: 09/2011)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet Text aus Fachinformation
Dimethylfumarat, Ethylhydrogen- fumarat 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: 09/2013)
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tab- letten	[...]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 Acicutan 10 mg/ 25mg Hartkap- seln	<ul style="list-style-type: none"> - Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis - Psoriasis pustulosa an Händen und Füßen (Stand: 12/2012)
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)

Quelle: Fachinformationen, arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank, AMIS-Datenbank

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Secukinumab:	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Systematische Recherche:	Fehler! Textmarke nicht definiert.
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Cochrane Reviews.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Systematische Reviews.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Leitlinien	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Literatur	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anhang	388

Indikation für die Recherche bei Secukinumab:

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Plaque Psoriasis*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (eingeschränkt und die Recherche am 24.03.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), arztbibliothek.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 561 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 113 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 30 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ALA-PDT	aminolevulinic acid – photodynamic therapy
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BB	broadband (Breitband)
BSA	Body surface area
CoI	Conflict of interest
CSA	ciclosporin A
CyA	cyclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
MED	minimal erythema dose
MTC	mixed treatment comparisons
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
REM	Random-Effects-Model
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
vs	versus

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [8]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“</p> <p><i>Siehe auch IQWiG, 2006: Abschlussbericht: Balneophototherapie (IQWiG-Berichte. Jahr: 2006 Nr. 14) [11]</i></p>	<p>Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und• synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades. <p>Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Bade-PUVA</u>: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht.• <u>asynchrone Photosoletherapie</u>: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet. <p>Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.</p> <p>Fazit: Psoriasis vulgaris</p> <p><u>Bade-PUVA</u></p> <p>Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen / Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behand-</p>
---	--

	<p>lungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“</p> <p>➔ 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.</p> <p><u><i>Asynchrone Photo-Sole-Therapie:</i></u></p> <p>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.“</p> <p>➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photo-Sole-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.</p> <p><u><i>Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):</i></u></p> <p>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.“</p> <p>➔ 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.</p>
--	--

Cochrane Reviews

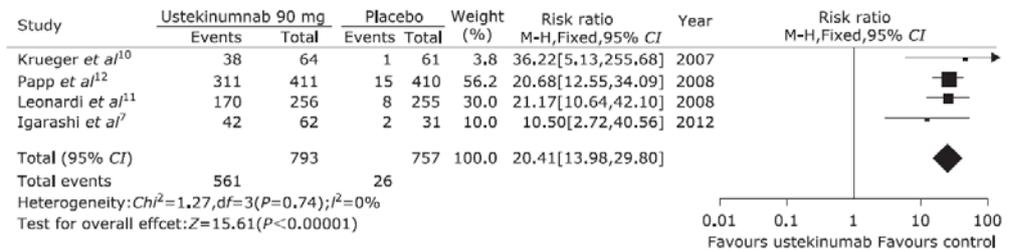
Es konnten keine Cochrane Reviews zur Fragestellung identifiziert werden.

Systematische Reviews

Liu, 2014 [14] 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 moderate to severe psoriasis Intervention: ustekinumab Komparator: placebo Endpunkte: primary: PASI 75 response rate at the week 12; secondary: adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 11/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (ustekinumab: n= 1012 patients; placebo: n=985 patients) Qualitätsbewertung der Studien: The methodological quality of the trails was assessed by the Jadad scale and high quality studies (Jadad score 5) were included in this study.																																																																																																						
	3. Ergebnisdarstellung <i>Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):</i> <ul style="list-style-type: none"> - ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group ($P<0.00001$) - The RR was 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60] <i>Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 45 mg group with the placebo group at 12th week</i> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="2">Ustekinumab 45 mg</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight (%)</th> <th rowspan="2">Risk ratio M-H,Random,95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> <th rowspan="2">Risk ratio M-H,Random,95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krueger et al¹⁰</td> <td>33</td> <td>64</td> <td>1</td> <td>61</td> <td>5.4</td> <td>31.45[4.44,222.91]</td> <td>2007</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leonardi et al¹¹</td> <td>171</td> <td>255</td> <td>8</td> <td>255</td> <td>20.6</td> <td>31.38[10.75,42.50]</td> <td>2008</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Papp et al¹²</td> <td>273</td> <td>409</td> <td>15</td> <td>410</td> <td>25.2</td> <td>18.24[11.05,30.12]</td> <td>2008</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tsai et al¹³</td> <td>41</td> <td>61</td> <td>3</td> <td>60</td> <td>12.5</td> <td>13.44[4.40,41.07]</td> <td>2011</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Igarashi et al⁷</td> <td>38</td> <td>64</td> <td>2</td> <td>31</td> <td>9.6</td> <td>9.20[2.37,35.70]</td> <td>2012</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zhu et al¹⁴</td> <td>132</td> <td>160</td> <td>18</td> <td>162</td> <td>26.8</td> <td>7.42[4.78,11.54]</td> <td>2013</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>1013</td> <td></td> <td>979</td> <td>100.0</td> <td>13.76[8.37,22.60]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>688</td> <td></td> <td>47</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $Tau^2=0.19$; $Chi^2=11.62, df=5(P=0.04)$; $I^2=57%$</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: $Z=10.35(P<0.00001)$</td> </tr> </tbody> </table> <i>Ustekinumab 90 mg vs. placebo (4 studies):</i>	Study	Ustekinumab 45 mg		Placebo		Weight (%)	Risk ratio M-H,Random,95% CI	Year	Risk ratio M-H,Random,95% CI	Events	Total	Events	Total	Krueger et al ¹⁰	33	64	1	61	5.4	31.45[4.44,222.91]	2007		Leonardi et al ¹¹	171	255	8	255	20.6	31.38[10.75,42.50]	2008		Papp et al ¹²	273	409	15	410	25.2	18.24[11.05,30.12]	2008		Tsai et al ¹³	41	61	3	60	12.5	13.44[4.40,41.07]	2011		Igarashi et al ⁷	38	64	2	31	9.6	9.20[2.37,35.70]	2012		Zhu et al ¹⁴	132	160	18	162	26.8	7.42[4.78,11.54]	2013		Total (95% CI)		1013		979	100.0	13.76[8.37,22.60]			Total events	688		47						Heterogeneity: $Tau^2=0.19$; $Chi^2=11.62, df=5(P=0.04)$; $I^2=57%$									Test for overall effect: $Z=10.35(P<0.00001)$							
Study	Ustekinumab 45 mg		Placebo		Weight (%)	Risk ratio M-H,Random,95% CI					Year	Risk ratio M-H,Random,95% CI																																																																																											
	Events	Total	Events	Total																																																																																																			
Krueger et al ¹⁰	33	64	1	61	5.4	31.45[4.44,222.91]	2007																																																																																																
Leonardi et al ¹¹	171	255	8	255	20.6	31.38[10.75,42.50]	2008																																																																																																
Papp et al ¹²	273	409	15	410	25.2	18.24[11.05,30.12]	2008																																																																																																
Tsai et al ¹³	41	61	3	60	12.5	13.44[4.40,41.07]	2011																																																																																																
Igarashi et al ⁷	38	64	2	31	9.6	9.20[2.37,35.70]	2012																																																																																																
Zhu et al ¹⁴	132	160	18	162	26.8	7.42[4.78,11.54]	2013																																																																																																
Total (95% CI)		1013		979	100.0	13.76[8.37,22.60]																																																																																																	
Total events	688		47																																																																																																				
Heterogeneity: $Tau^2=0.19$; $Chi^2=11.62, df=5(P=0.04)$; $I^2=57%$																																																																																																							
Test for overall effect: $Z=10.35(P<0.00001)$																																																																																																							

- ustekinumab 90 mg group could get obviously better therapeutic effect compared with the placebo group ($P < 0.00001$)
- The RR was 20.41 and 95% CI [13.98, 29.80]

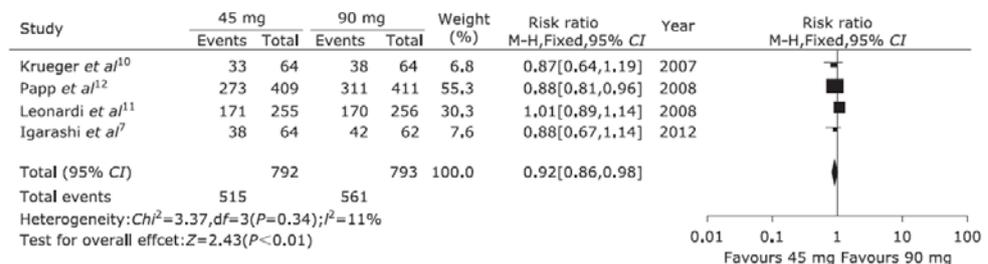
Forest plot of therapeutic effect comparing ustekinumab 90 mg group with the placebo group at 12th week



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

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

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



Adverse events:

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Schmitt, 2014 [28]

Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to

1. Fragestellung

The objective of this systematic review was to update and extend our previous review on the comparative efficacy and tolerability of conventional and biological systemic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis by means of direct and indirect meta-analysis.

2. Methodik

severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials	<p>Population: patients with moderate to severe psoriasis Intervention: systemic biological treatments and conventional systemic treatments (such as MTX, CSA or fumaric acid esters) Komparator: k.A. Endpunkte: primary: PASI 75; secondary: PASI 50, 90 Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 06/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 48 (n= 16 696 patients (11 178 randomized to biologics, 1 888 to conventional treatments)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias tool of the Cochrane Collaboration</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung Etanercept (14 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Both high-dose etanercept (50 mg twice weekly) and low-dose etanercept (50 mg once weekly/25 mg twice weekly) were consistently superior to placebo in eight trials • PASI 75 response rates ranged from 40% to 59% in trials investigating high-dose etanercept and from 30% to 45% for low-dose etanercept • In head-to-head trials etanercept 50 mg twice weekly was less efficacious than ustekinumab 90 mg (RD 17%, 95% CI 10–24%) and ustekinumab 45 mg (RD 11%, 95% CI 3–19%), and more efficacious than acitretin. <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • The rates of withdrawals and adverse events did not differ significantly between etanercept and ustekinumab <p>Infliximab (6 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab was superior to placebo, with PASI 75 response rates between 68% and 88% • One trial indicated the superiority of infliximab vs. MTX 15 mg (RD 36%, 95% CI 29–43%) <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the rate of adverse events did not differ significantly between infliximab and placebo or between infliximab and MTX in the trials identified <p>Adalimumab (4 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab for psoriasis, indicating superiority vs. placebo and vs. MTX (initial dose 7.5 mg per week), with PASI 75 response rates between 53% and 80% <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the rate of adverse events did not differ significantly between adalimumab and placebo or between adalimumab and MTX in the trials identified <p>Ustekinumab (5 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab was superior to placebo with PASI 75 response rates in patients receiving ustekinumab 90 mg of between 66% and 76%, and for 45 mg between 59% and 67%. <p>Safety:</p>

	<p>the risk of adverse events did not differ significantly between ustekinumab and placebo or between ustekinumab and etanercept.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The evidence base indicating efficacy of the biologics infliximab, adalimumab, ustekinumab and etanercept is much stronger than the evidence for efficacy of conventional treatment options for moderate-to-severe psoriasis.</p>
<p>Meng, 2014 [15]</p> <p>Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe psoriasis Intervention: ustekinumab Komparator: placebo Endpunkte: PASI 50, 75, 90, Dermatology Life Quality Index, adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1990-08/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (n=11381)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: To assess the methodological quality of the included studies, we applied the risk of bias tool recommended by the Cochrane Collaboration. We also evaluated the following criteria proposed by the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group (http://www.gradeworkinggroup.org/): quality of design, risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision and other considerations of the main outcomes.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>PASI 50 (3 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI50 was higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for the placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17, P <<0.001; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39, P << 0.001, respectively) • no significant difference in PASI50 between the two doses of ustekinumab (RR = 0.96, 95% CI 0.90–1.03, P = 0.28). <p>PASI 75 (5 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of patients achieving PASI75 was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the 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 the number of patients achieving PASI75 between the two doses of ustekinumab <p>PASI 90 (3 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of patients achieving PASI90 was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 21.51, 95% CI

	<p>10.22–45.28, $P \ll 0.001$; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04, $P \ll 0.001$, respectively)</p> <ul style="list-style-type: none"> no significant difference in the number of patients achieving PASI90 between the two doses of ustekinumab <p>DLQI (4 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> number of patients achieving DLQI of 0 or 1 was higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10, $P \ll 0.001$; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40, $P \ll 0.001$, respectively) no significant difference in the number of patients achieving DLQI of 0 or 1 between the two doses of ustekinumab <p>AEs (6 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs were higher for ustekinumab 45 mg than for placebo, and included headache and back pain. <p>There was no significant difference in the incidence of upper respiratory tract infection (URTI), nasopharyngitis or arthralgia between the two groups</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.</p>
<p>Choi, 2014 [6] Photodynamic therapy for psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this review, we will examine the use of photodynamic therapy in psoriasis, highlighting its efficacy, side effects, and current role in the treatment of this chronic disease.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with psoriasis Intervention: photodynamic therapy (Details in „3. Ergebnissdarstellung“) Komparator: k.A. Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Dezember 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (davon 4 RCTs, davon 2 Phase I/II)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (nur RCTs ab Phase III, n = 2)</p> <p><u>Efficacy of ALA-PDT for psoriasis</u></p> <p>Studie 1: Randomized, observer-blinded study of topical ALA-PDT on keratolytic pretreated psoriatic plaques randomly allocated to different light doses</p> <ul style="list-style-type: none"> 29 patients with chronic plaque psoriasis before initiation all plaques pretreated with keratolytic preparation containing 10% salicylic acid

- treatment sessions: twice weekly until complete clearance or up to 12 irradiations using topical 1% ALA, 600–740 nm light, power density of 60 mW/cm², and the randomly allocated dose of 5, 10, or 20 J/cm²
- 8 patients withdrew from the study (four due to time constraints, two due to poor compliance, one due to slow response, and one due to pain) – remaining 63 treatment plaques
- Results: 8 (13%) completely cleared, 4 (6%) substantially improved, 21 (33%) moderately improved, 28 (45%) showed slight or minimal response, 2 (3%) increased in severity
- 59% final reduction in the mean psoriasis severity index (PSI) for the 20 J/cm² treated plaques, a statistically significant difference compared to those treated with 10 J/cm² (46% reduction, p = 0,003) and 5 J/cm² (49% reduction, p = 0,02)
- all patients experienced stinging or burning, 1 patient discontinued study due to severe pain

Radakovic-Fijan S, et al. Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study. *Br J Dermatol.* 2005;152:279–83.

Studie 2: Randomized, placebo-controlled study of topical ALA-PDT on keratolytic pretreated chronic psoriatic plaques

- 8 patients with were enrolled
- prior to therapy, lesions were pretreated with 10% salicylic acid for 1 week
- treatment: topical 10% ALA or the placebo vehicle, sessions weekly for 4 weeks using 600–750 nm light and power density of 40 mW/cm², plaques first treated with a dose of 2 J/cm² followed by another dose of 8 J/cm²
- results: statistically significant decrease in the mean plaque severity score of the ALA-treated plaques versus placebo (p = 0,009), but minimal or completely clear results not achieved, 2 ALA treated plaques increased in total psoriatic surface area
- generally well-tolerated with some patients experiencing mild burning and stinging

Smits T, et al. A placebo controlled randomized study on the clinical effectiveness, immune histochemical changes and protoporphyrin IX accumulation in fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155:429–36.

Side effects

- some patients experienced worsening of plaque psoriasis in PDT-treated areas, possibly due to Koebnerization

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

With the current landscape of phototherapy dominated by psoralen combined with ultraviolet A (PUVA) and narrow-band ultraviolet B (NB-UVB), an alternative light therapy utilizing the visible spectrum is certainly promising and a worthwhile endeavor to pursue.

5. *Im Einzelfall:* Hinweise durch FB Med)

- *Declaration of interest:* J. J. W. received research funding from AbbVie, Amgen, Coherus Biosciences, Eli Lilly, Merck, Pfizer, and

	<p><i>Sandoz; he is a consultant for Eli Lilly. Y. M. C. and L. A. do not have any potential conflicts of interest.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Keine Angaben zur Finanzierung der Arbeit</i> • <i>Keine Angaben zur Schwere der Psoriasis</i>
<p>Busard, 2014 [3] Combined Use of Systemic Agents for Psoriasis A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung To summarize and critically appraise the evidence on efficacy and safety of combination therapy with systemic agents in plaque-type psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with psoriasis Intervention: combination therapy with systemic agents Komparator: systemic monotherapy or another systemic combination therapy Endpunkte: PASI 75, PASI 90, Physician Global Assessment (PGA), AEs, SAEs, DLQI Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 03/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=1071)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias in the individual studies was assessed in duplicate using the Cochrane Risk of Bias tool. The quality of evidence for each outcome (body of evidence) was assessed according to the GRADE approach Assessment of the risk of bias of the individual studies resulted in low risk for 3 trials, intermediate risk for 5 trials high risk for 9 trials.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept plus methotrexate was the only combination therapy investigated with an adequate sample size (n = 478). • In the short term, this combination had superior efficacy with a moderate quality of evidence compared with etanercept monotherapy (Psoriasis Area and Severity Index, 75; relative risk, 1.28; 95%CI, 1.14-1.45). <p>Although this finding coincided with an increase in adverse events (relative risk, 1.25; 95%CI, 1.10-1.42), the overall safety profile remained acceptable.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This systematic review provides a comprehensive overview on the validity of different systemic combination therapies. For most combinations, insufficient evidence is available. Initial results indicate that combined therapy with etanercept plus methotrexate may be beneficial in patients that are therapy resistant under intensive follow-up. Dose reductions should be taken into account to minimize adverse effects.</p>
<p>Almutawa, 2013 [1] Systematic Review of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the study was to evaluate the efficacy, short-term safety, and tolerability of UV-based therapy in the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis.</p>

<p>UV-Based Therapy for Psoriasis</p>	<p>2. Methodik</p> <p>We performed a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs).</p> <p>Population: Adults with moderate to severe plaque-type psoriasis</p> <p>Intervention/Komparator: NB-UVB, BB-UVB, and PUVA</p> <p>Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-75, clearance, short-term safety, tolerability from the percentage of adverse effects and withdrawal due to adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: 1980 to 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs (N=2.416 patients)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p><u>Efficacy:</u></p> <p>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).</p> <p>Clearance: In the monotherapy trials, PUVA (mean: 79 %, 95 % CI 69–88) was superior to NB-UVB (mean: 68 %, 95 % CI 57–78), BB-UVB (mean: 59 %, 95 % CI 44–72), and bath PUVA (mean: 58 %, 95 % CI 44–72).</p> <p><u>Safety:</u></p> <p>The percentages of asymptomatic erythema development in monotherapy trials were 64 % for BB-UVB, 57 % for NB-UVB, 45 % for PUVA, and 34 % for bath PUVA. Symptomatic erythema or blistering percentages for the monotherapy trials were as follows: 7.8 % for NB-UVB, 2 % for BB-UVB, 17 % for PUVA, and 21 % for bath PUVA.</p> <p><u>Withdrawal due to adverse effects:</u></p> <p>The percentages of withdrawal due to adverse effects were 2 % for NB-UVB, 4.6 % for BB-UVB, 5 % for PUVA, and 0.7 % for bath PUVA monotherapy trials.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>As a monotherapy, PUVA was more effective than NB-UVB, and NB-UVB was more effective than BB-UVB and bath PUVA in the treatment of adults with moderate to severe plaque-type psoriasis, based on clearance as an end point. Based on PASI-75, the results were similar except for BB-UVB, which showed a high mean PASI-75 (73 %) that was similar to PUVA, but with a wide CI (18–98). The short-term adverse effects were mild as shown by the low rate of withdrawal due to adverse effects.</p>
<p>Gisondi, 2013 [10] Impact of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Aim of the study was to investigate the impact of TNF-alpha antagonists on health-related quality of life (HRQoL) in selected skin diseases, i.e. chronic plaque psoriasis, Behcet's disease (BD), hidradenitis suppurativa (HS) and</p>

<p>TNF-alpha antagonists on the quality of life in selected skin diseases</p>	<p>pyoderma gangrenosum (PG).</p> <p>2. Methodik: systematic literature search</p> <p>Population: adults with psoriasis, BD, HS or PG Intervention: TNF-alpha antagonists (adalimumab, etanercept and infliximab) Komperator: placebo Endpunkt: HRQoL</p> <p>Datenbank und Suchzeitraum: Medline (2000 to April 2013) Studiendesign: RCT Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten (gesamt): 13</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • skin diseases can affect physical, psychological, social and occupational aspects of everyday life • TNF-alpha antagonists induced consistent benefits across health outcomes in psoriasis • Dermatology Life Quality Index most common used tool for investigating HRQoL • most important negative impacts on QoL appearance related • burden on QoL correlated to the severity of skin disease • improvement in QoL achieved by TNF-alpha blockers was proportional to the degree of disease remission <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>HRQoL issues are becoming even more important in evaluating medical care, including treatment of skin diseases. In general, achieving the highest clearing of skin disease with anti-TNF-alpha agents is required for optimal improvement in QoL</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>no information about funding and Col</i> • <i>quality of included studies not addressed</i> • <i>publication bias not mentioned</i>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2012 [4]</p> <p>Infliximab versus meth-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>1. What is the comparative clinical efficacy of infliximab versus methotrexate, etanercept, adalimumab or ustekinumab for the treatment of adults with plaque psoriasis?</p> <p>2. What is the comparative safety of infliximab versus methotrexate, etanercept, adalimumab or ustekinumab for the treatment of adults with plaque psoriasis?</p> <p>...</p> <p>2. Methodik: systematic literature search, review</p> <p>Population Adults with plaque psoriasis</p>

<p>otrexate, etanercept, adalimumab, and ustekinumab for plaque psoriasis: a review of the comparative clinical efficacy, safety and cost effectiveness. Rapid Response Report</p>	<p>Intervention Infiximab</p> <p>Comparator Methotrexate, etanercept, adalimumab, ustekinumab</p> <p>Outcomes Clinical effectiveness, length of effect, number of treatments for control of symptoms, adverse events, cost effectiveness</p> <p>Study Designs Health technology assessments, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), economic evaluations</p> <p>Suchzeitraum: 2007 – 2012 (27. Juni)</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten (gesamt): 12/n = k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 systematic reviews, 1 open-label RCT included • All systematic reviews based on comprehensive literature searches • meta-analyses performed using RCTs • methodology used to pool data well detailed and appropriate • 3 meta-analyses employed mixed-treatment comparison evidence synthesis • other studies compared each treatment to placebo individually • scientific quality of included studies was assessed in 3 of the 6 reviews • publication bias was not assessed in any of the systematic reviews • weakness of all of the systematic reviews: the lack of head-to-head trials included as majority of existing trials are placebo-controlled • RCT described adequate method of randomization and losses to follow-up • active comparator used rather than placebo and all patients received assigned treatments • weakness: lack of blinding in patients and outcome assessors, which may bias efficacy and safety results • patients were able to switch between treatments if necessary, which may affect reported adverse events due to an imbalance in study medication exposure • no statistical analysis performed for the safety data, making it difficult to compare numbers between the two treatment groups
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>According to meta-analyses of placebo-controlled RCT trials, infliximab at a dose of 5 mg/kg appears to be more effective than methotrexate, etanercept, adalimumab, and ustekinumab for achieving PASI 75 in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. One open-label RCT found infliximab to be more effective than methotrexate.</p> <p>Limited evidence was identified regarding the comparative safety of infliximab versus methotrexate, etanercept, adalimumab, and ustekinumab. Infliximab was found to be associated with an increase in the incidence of adverse events when compared with placebo, and with a slight increase when</p>

	<p>compared to 50 mg etanercept or methotrexate.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Governmental funding</i> • <i>Col not declared</i> • <i>quality of included studies assessed by standardized tools</i> • <i>publication bias discussed</i>
<p>Lee, 2012 [12]</p> <p>Biologic and nonbiologic systemic agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the comparative effectiveness of biologic systemic agents versus nonbiologic systemic agents or phototherapy, on an individual drug level, for treatment of chronic plaque psoriasis (CPP) and to determine patient and disease characteristics that modify outcomes of interest.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies were included. No quantitative analyses were performed and all data were qualitatively synthesized.</p> <p>Population: Adults with Chronic Plaque Psoriasis</p> <p>Intervention/Komparator: biologic systemic agents vs. either an approved nonbiologic systemic agent or phototherapy</p> <p>Endpunkt: HRQoL, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Physician's Global Assessment (PGA) score, and patient's assessment of disease severity score (BSA), pain, infection rates</p> <p>Suchzeitraum: Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Web of Science from inception to June 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs and 4 observational studies directly compared therapies from the specified classes. An additional 5 studies provided data on the transition of patients from one therapy to another.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Effektivität:</u></p> <p><u>Systemic biologic agents versus systemic nonbiologic agents:</u></p>

Comparison	Outcome*	Type and Number of Studies	Conclusion	SOE
Adalimumab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ³⁰ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L
	PASI	1 RCT ¹³ 1 OBS ²³	Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L
	PGA	1 RCT ¹¹³ 1 OBS ²³	Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L
	Patient's assessment of disease severity	1 RCT ³⁰	Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.	L
	Pain	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.	L
	Pruritus	1 RCT ³⁰	Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.	L
	Infection	1 RCT ¹³	Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.	L
Etanercept versus acitretin	PASI	3 RCT ¹⁷⁻¹⁹	Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.	M
Infliximab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT ¹⁶	Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L
	PASI	1 RCT ¹⁶ 1 OBS ²¹	Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L
	PGA	1 RCT ¹⁶	Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L
Ustekinumab versus methotrexate	PGA	1 OBS ²³	Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L

HRQoL = health related quality of life; L = low; M = moderate; OBS = observational study; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; RCT = randomized controlled trial; SOE = strength of evidence
*Outcomes with an insufficient strength of evidence are not listed in this table.

Systemic (non)biologic agents and phototherapy: No RCTs evaluated the comparative effectiveness of systemic biologic agents and phototherapy on any outcomes.

Sicherheit:

Systemic biologic agents and systemic nonbiologic agents or phototherapy: Overall five RCTs (two good, two fair, and one poor quality) and two observational studies (both fair quality) directly compared biologics with nonbiologics and reported at least one adverse outcome of interest. No trials or observational studies directly compared biologics with phototherapy in the evaluation of harms. Infection rate did not differ between adalimumab and methotrexate (low strength of evidence). These data were from a single RCT conducted outside the United States in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis naïve to TNF-alpha antagonists or methotrexate. There was insufficient evidence for other reported outcomes.

4. Fazit der Autoren

In patients with CPP, there were limited data directly comparing systemic biologic agents with either systemic nonbiologic agents or with phototherapy on an individual drug level. Overall there is insufficient evidence to determine the comparative effectiveness of individual therapies, as compared with each other between the specified classes, with few exceptions. For the comparisons of adalimumab versus methotrexate, infliximab versus methotrexate, ustekinumab versus methotrexate, and etanercept versus acitretin, there is predominantly low strength of evidence favoring the individual biologic agent versus the nonbiologic agent. Additional trials directly comparing biologic systemic agents, systemic nonbiologic agents, and phototherapy are needed.

	<p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Governmental funding</i> • <i>Col not declared</i> • <i>quality of included studies assessed by standardized tools</i> • <i>keine Angaben zur Schwere der Psoriasis</i>
<p>Reich, 2012 [26]</p> <p>Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>Auf eine Extraktion der Ergebnisse wurde verzichtet, da die Arbeit im "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2012: Infliximab versus methotrexate, etanercept, adalimumab, and ustekinumab for plaque psoriasis: a review of the comparative clinical efficacy, safety and cost effectiveness. Rapid Resonse Report." eingeschlossen ist.</p>
<p>Baker, 2012 [2]</p> <p>Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluating the impact of biologics on non-Psoriasis Area and Severity Index (PASI) health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik: Systematische Übersichtsarbeit mit Mixed-Treatment Comparison</p> <p>Population: Patients with moderate-to-severe plaque psoriasis Intervention: alefacept, efalizumab, infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, briakinumab Komparator: Placebo Endpunkte: PGA Static Response Rate; PGA Dynamic Response Rate</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis Mai 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 Studien/n = k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>alefacept versus placebo (n = 5); efalizumab versus placebo (n = 7); infliximab versus placebo (n = 6); adalimumab versus placebo (n = 5); etanercept versus placebo (n = 4); ustekinumab versus placebo (n = 3); briakinumab versus placebo (n = 1)</p> <p>PGA Static Response Rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All biologics showed significant improvement in achieving a good response on the static physician's global assessment (PGA) versus placebo

	<p>bo while, in the MTC, differences were noted between individual drugs.</p> <p>PGA Dynamic Response Rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In achieving a good response on the dynamic PGA, all biologics showed significant improvements over placebo, while the MTC showed significant improvements with the antiinterleukins versus anti-T cells. <p>Change in DLQI from Baseline and Change in SF-36 from Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative to placebo, antitumor necrosis factor (TNF) agents and anti-interleukins showed significant improvements in the Dermatology Life Quality Index (DLQI). • Compared with placebo, the anti-TNF agents showed significant improvements in both 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36) mental and physical component scores, while anti-T cell agents showed no improvements. The MTC showed no differences between any biologics for either the DLQI or SF-36.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen</i> • <i>study supported in part by a contract from Pfizer Inc.</i> • <i>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.</i> • <i>validated Jadad scale used to assess methodological quality of included trials</i> • <i>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."</i>
<p>Lin, 2012 [13]</p> <p>Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy of ustekinumab with that of other biological agents using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) among adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis Intervention: Biological agents (Adalimumab, Elefacept, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab) Komparator: Biological agents or placebo Endpunkte: 75% reduction in the PASI</p>

<p>Plaque Psoriasis</p>	<p>Suchzeitraum: 1992 - 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17/n = k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab use was associated with statistically significantly higher odds for achieving PASI 75 compared with adalimumab use (OR, 1.84; 95% credible interval [CrI], 1.01-3.54), alefacept use (10.38; 3.44-27.62), and etanercept use (2.07; 1.42-3.06). • Ustekinumab use was associated with lower odds for achieving PASI 75 compared with infliximab use (OR, 0.36; 95% CrI, 0.14-0.82). • Infliximab had the highest odds for PASI 75 response compared with adalimumab (5.04; 2.40-14.09), alefacept (28.33; 8.24-94.05), etanercept (5.67; 2.70-14.98), and ustekinumab (2.77; 1.28-7.14). • In the therapeutic class comparison, the interleukin-12/23 inhibitor had the highest odds for achieving a 75% reduction in the PASI compared with placebo (OR, 69.48; 95% CrI, 36.89-136.46), followed by tumor necrosis factor inhibitors (OR, 42.22; 95% CrI, 27.94-69.34) and the T-cell inhibitor (OR, 5.63; 95% CrI, 1.35-24.24). <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, the use of a Bayesian network metaanalysis enabled us to compare the efficacy of ustekinumab with that of other biological agents using PASI responses as the outcome among adult patients with moderate to severe plaque psoriasis during the induction phase of the first 10 to 16 weeks. Ustekinumab, the newest agent that targets IL-12/23, seems to be more efficacious than adalimumab, etanercept, and alefacept but not infliximab.</p> <p>Für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, kann Ustekinumab wirksamer sein als Adalimumab, Etanercept und Alefacept aber nicht als Infliximab.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>no funding information</i> • <i>Conflict of Interest Disclosures: Dr Lin was supported by an unrestricted postdoctoral fellowship from the University of Washington. Dr Ringold was supported by grant K12HS019482 from the Agency for Healthcare Research and Quality.</i> • <i>validated Jadad scale used to assess methodological quality of included trials</i> • <i>existence of heterogeneity taken into account for model-selection</i> • <i>No publication bias assessed because it is challenging to do so in a Bayesian network meta-analysis and requires further research.</i>
<p>Girolomoni, 2012 [9]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review presents and discusses current evidence on the safety of anti-TNFα agents in patients with psoriasis and PsA, with a focus on European</p>

Safety of anti-TNFalpha agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis	registry studies and case reports of particular importance.
	<p>2. Methodik: systematische Übersichtsarbeit</p> <p>Population: Patients with psoriasis or psoriatic arthritis Intervention/Komperator: anti TNF-alpha agents (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) Endpunkte: safety issues (infections, cancer, other) Studiendesign: RCT, phase III, post-marketing study or registry</p> <p>Suchzeitraum und Datenbank: MEDLINE (last updated 10 Nov 2011)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • mature data available for adalimumab, etanercept, and infliximab, though in most cases these data are derived from anecdotal reports or registry studies from Europe and other non-European countries • data appear reassuring, some concerns still exist • data suggest a higher incidence of infection and lymphoma amongst patients treated with infliximab and adalimumab compared with etanercept
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>The overall safety profile of monoclonal antibodies in patients with psoriasis, PsA and RA seems less favorable than that of etanercept, particularly in terms of risk of infection and hepatotoxicity.</i></p>
Dommasch, 2011 [7] The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	<p>1. Fragestellung</p> <p>Examine the risks of infection and malignancy with the use of TNF antagonists in adult patients with psoriatic disease.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with plaque psoriasis Intervention: TNF antagonists (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, and certolizumab) Komparator: Placebo Endpunkte: malignancy and infection</p> <p>Suchzeitraum: Beginn bis 30 Juli 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs/n = 6 810</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORs for overall infection and serious infection over a mean of 17.8 weeks were 1.18 (95% CI: 1.05, 1.33) and 0.70 (95% CI: 0.40, 1.21), respectively. • When adjusting for patient years, the incidence rate ratio for overall infection was 1.01 (95% CI: 0.92, 1.11). • The OR for malignancy was 1.48 (95% CI: 0.71, 3.09), and 1.26 (95% CI: 0.39, 4.15) when non-melanoma skin cancer was excluded.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<p>Es besteht ein gering erhöhtes Risiko für die Gesaminfektion mit dem kurzfristigen Einsatz von TNF-Antagonisten zur Psoriasis Behandlung, was auf die Unterschiede in Follow-up-Zeit zwischen Behandlungs- und Placebogruppen zuzuschreiben ist. Es gab keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen und ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Krebs wurde mit den kurzfristigen Einsatz von TNF Inhibitoren nicht beobachtet.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Auch für die einzelnen Arzneistoffe zeigte sich kein signifikanter Unterschied</i> • <i>Funding Sources: Supported in part by grant K23AR051125 from the National Institute of Arthritis, Musculoskeletal, and Skin Diseases (JMG) and a National Research Service Award from the National Institute of Health (EDD).</i> • <i>Financial Disclosures: Dr. Gelfand receives grant support and is an investigator for Amgen and Pfizer. He is a consultant for Pfizer, Genentech, Celgene, Amgen, Centocor, and Luitpold. Dr. Dommasch, Dr. Abuabara, Mr. Shin, Dr. Nguyen, and Dr. Troxel have no relevant financial relationships to declare.</i> • <i>validated Jadad scale used to assess methodological quality of included trials</i> • <i>statistical heterogeneity addressed</i>
<p>Montaudie, 2011 [18]</p> <p>Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Q1 What are the optimal prescription and administration methods for using MTX in adult plaque-type psoriasis?</p> <p>...</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults with psoriasis and psoriatic arthritis Intervention: methods of administering MTX Komparator: k.A. Endpunkte: efficacy, risk factors and assessment of liver toxicity Suchzeitraum und Datenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematic literature search carried out in Medline, Embase and Cochrane Library • search period: from 1980 to 2010 <p>Studienkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs and observational studies, human subjects over 19 years of age, articles in English or French, original data <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 published studies</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • no studies focusing directly on the question of MTX treatment modali-

	<p>ties (starting dose or dose increments)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no study compared subcutaneous vs. oral administration in the management of psoriasis • data from six RCT designed to measure the efficacy of MTX in plaque-type psoriasis analyzed • treatment outcome appears to be dose dependent. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Based on expert experience, the starting dose of MTX is between 5 and 10 mg/ week for the first week. Fast dose escalation is recommended in order to obtain a therapeutic target dose of 15–25 mg/ week. The maximum recommended dose is 25 mg/ week. A folic acid supplement is necessary. The initiation of treatment by oral administration is preferred. In cases where inadequate response is obtained or in the event of poor gastrointestinal tolerance, subcutaneous dosing can be proposed at the same dose.</p>
<p>Sbidian, 2011 [27]</p> <p>Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>1 To determine the optimal dosing strategy of systemic retinoid therapy in patients with psoriasis of either plaque type (PV), nail, localized and pustular forms.</p> <p>2 To evaluate the safety profile of systemic retinoid treatment regarding skeletal toxicity.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults with psoriasis Intervention: retinoids (various dosages) Komparator: k.A. Endpunkte: efficacy, skeletal toxicity</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematic literature search carried out in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library • search period: from 1975 to 2010 • inclusion criteria: RCTs, observational studies, human subjects, English/French languages <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 trials for efficacy, 15 for potential skeletal toxicity</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • starting daily dosages between 10 and 25 mg and stepwise escalation associated with higher clinical efficacy and lower incidence of adverse events in comparison with higher doses and regimens rapidly reaching optimal dose • single agent therapy appeared to show limited efficacy in PV • combining with phototherapy appeared to be highly effective in PV • no strong evidence of an increased risk of skeletal abnormalities in psoriasis patients treated with retinoids. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<p>Acitretin is also a treatment option for moderate-to-severe plaque psoriasis primarily through combination regimens with UV light. Low to intermediate doses of acitretin e.g. equal or less than 25 mg/day only result in few side-effects and are safe in both the short-term and long-term treatments of psoriasis.</p>
--	---

1. Ergebnisdarstellung

Overall, there were six different general treatment comparisons. Two RCTs compared ultraviolet wavelength sources, five RCT compared different forms of phototherapy, four RCTs compared phototherapy monotherapy with phototherapy and balneotherapy (i.e. prior spa saline bathing), nine RCTs combined phototherapy with topical agents, and two RCTs combined phototherapy with systemic immunosuppressive agents (methotrexate or alefacept), one RCT compared phototherapy with an excimer laser as additional light source, and one RCT compared phototherapy monotherapy with a combination of phototherapy and audiotape intervention involving mindfulness and stress reduction. Two RCT trials examined the effect of treatment setting on the effectiveness of phototherapy, one involved inpatient versus outpatient treatment; the other compared outpatient clinic treatment to home-based phototherapy.

RCT Evidence for Ultraviolet Phototherapy Treatment of Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis:

- Phototherapy is an effective treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis (Moderate quality and adequate study evidence).
- Narrow band PT is more effective than broadband PT for moderate-to-severe plaque psoriasis (High quality but limited study evidence)
- Oral-PUVA has a greater clinical response, requires fewer treatments and has a greater cumulative UV irradiation dose than UVB to achieve treatment effects for moderate-to-severe plaque psoriasis (High quality and adequate study evidence)
- Spa salt water baths prior to phototherapy increases the short-term clinical response of moderate-to-severe plaque psoriasis but does not decrease cumulative UV irradiation dose (High quality and adequate study evidence)
- Addition of topical agents (vitamin D3 calcipotriol) to NB-UVB did not increase mean clinical response or decrease treatments or cumulative UV irradiation dose (High quality and adequate study evidence)
- Methotrexate prior to NB-UVB in high need psoriasis patients significantly increases clinical response, decreases number of treatment sessions, and decreases cumulative UV irradiation dose (High quality but limited study evidence)
- Phototherapy following alefacept increases the early clinical response in moderate-to-severe plaque psoriasis (Inadequate study evidence)
- Effectiveness and safety of home NB-UVB phototherapy is not inferior to NB-UVB phototherapy provided in a clinic to patients with psoriasis. Treatment burden is lower and patient satisfaction higher with home therapy and patients in both groups prefer future phototherapy treatments at home (High quality study but limited study evidence)

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In summary, phototherapy provides good control of clinical symptoms in the short term for patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis that have failed or are unresponsive to management with topical agents. However, many of the evidence gaps identified in the NIHR 2000 evidence review on psoriasis management persisted. In particular, the lack of evidence on the comparative effectiveness and/or cost-effectiveness between the major treatment options for moderate-to-severe psoriasis remained. The evidence on effectiveness and safety of longer term strategies for disease management has also not been addressed. Evidence for the safety, effectiveness, or cost-effectiveness of phototherapy delivered in various settings is emerging but is limited. In addition, because all available treatments for psoriasis – a disease with a high prevalence, chronicity, and cost – are palliative rather than curative, strategies for disease control and improvements in self-efficacy employed in other chronic disease management strategies should be investigated.</p>
--	--

Leitlinien

<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 [21]</p> <p>Assessment and management of psoriasis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?</p> <p>...</p> <p>In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?</p> <p>...</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: NICE Guidelines Manual 2009 (Formulie-</p>

	<p>rung klinischer Fragestellungen und Endpunkte apriori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)</p> <p>Suchzeitraum: bis März 2012</p> <p><i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>alle eingeschlossenen Studien in Evidenztabelle dargestellt</i> <p>LoE: nach GRADE, GoR: Formulierung</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>governmental funding</i> • <i>Col declared</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>General recommendations</p> <p>25. Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.</p> <p>Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or - at least ‘moderate’ on the static Physician’s Global Assessment or - where topical therapy is ineffective, such as nail disease. <p>Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)</p> <p>60. Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with <u>narrowband UVB phototherapy</u> can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.</p> <p>61. Offer alternative second- or third-line treatment when:</p> <ul style="list-style-type: none"> - narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or - there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or - accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or - the person is at especially high risk of skin cancer. <p>Systemic nonbiological therapy</p> <p>81. Offer systemic non-biological therapy to people with any type of</p>

	<p>psoriasis if:</p> <ul style="list-style-type: none"> - it cannot be controlled with topical therapy and - it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and <ul style="list-style-type: none"> • one or more of the following apply: <ul style="list-style-type: none"> - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of more than 10) or - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or - phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months). <p>Choice of drugs</p> <p>82. Offer methotrexate^{ttt} 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.</p> <p>...</p> <p>84. Offer ciclosporin^{uuu} as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) and who:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>85. Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.</p> <p>86. Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> - if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or - for people with pustular forms of psoriasis. <p>^{ttt} 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</p>
--	--

be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines - guidance for doctors for further information.

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

Systemic biological therapy

...

Adalimumab

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

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

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

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

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

Etanercept

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

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

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more

and a DLQI of more than 10.

- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

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

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

Infliximab

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

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

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

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

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

Ustekinumab

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

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

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies,

	<p>including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Changing to an alternative biological drug</p> <p>108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:</p> <ul style="list-style-type: none"> · the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals (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.
<p>Nast, 2011 [19]</p> <p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</p> <p>S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update. AWMF Leitlinien-Register Nr 013/001</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Verbesserung der Versorgung der Patienten durch Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bzgl. der in den Studien nachgewiesenen Wirksamkeit.</p> <p>Hilfe zur optimalen Durchführung der Therapien</p> <hr/> <p>Methodik (S3-Leitlinie)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Aktualisierung der ersten Version der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris aus 2006 sowie des Kurzupdates von 2009, basiert auf EU-LL (siehe Pathirana D, et al. 2009 [23], ergänzende Recherchen durchgeführt</p> <p>Methodenreport zur Leitlinie (www.psoriasis-leitlinie.de)</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>LoE:</p> <p>A1 Meta-Analyse, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A2-Level beinhaltet,</p> <p>wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind</p>

	<p>A2 Randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studie von guter Qualität (z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichender Umfang)</p> <p>B Randomisierte, klinische Studie von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studie (nicht-randomisiert: Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studie)</p> <p>C Nicht-vergleichende Studie</p> <p>GoR:</p> <p>↑↑ wird empfohlen (starke Empfehlung für eine Maßnahme) ↑ kann empfohlen werden (Empfehlung für eine Maßnahme) → kann erwogen werden (offene Empfehlung)</p> <p>↓ kann nicht empfohlen werden (Empfehlung gegen eine Maßnahme) ↓↓ wird nicht empfohlen (starke Empfehlung gegen eine Maßnahme)</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finanzierung durch die Fachgesellschaft • Interessenkonflikterklärungen durch die AWMF geprüft <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Therapieempfehlungen (Algorithmus siehe Anhang dieser Synopse)</p> <p>6. Phototherapie</p> <p><u>UV-B</u> und <u>PUVA</u> werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen. (↑↑)</p> <p>Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf Grund des geringeren Malignitätsrisikos eine Schmalspektrum UVB-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden. (↑)</p> <p>Der Einsatz des Excimer Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden. (↑)</p> <p>Eine Kombination mit topischem Vitamin D₃-Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden. (↑)</p> <p>Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage. (↑)</p> <p>Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden. (↓)</p> <p>7. Systemische Therapie</p>
--	---

	<p><u>Adalimumab</u> wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen (↑↑), vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.</p> <p><u>Ciclosporin</u> kann vor allem zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden (↑).</p> <p>Eine Kombination von <u>Ciclosporin</u> mit topischen Präparaten zur Behandlung der Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden (↑).</p> <p><u>Etanercept</u> wird in der Dosierung von 2x50 mg zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen (↑↑), vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.</p> <p>In der Dosierung von 1 x 50 mg oder 2 x 25 mg kann eine Anwendung zur Induktionstherapie empfohlen (↑) werden.</p> <p>Kommentar: Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte kein starker Konsens (>75 %) bezüglich der Therapieempfehlung für Etanercept erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotum von 62 % der Experten. Alternativ wurde für die Formulierung „kann empfohlen werden“ (2 x 50 mg) sowie „kann erwogen werden“ (1 x 50 oder 2 x 25) gestimmt. Grund der Diskussion war die initial im Vergleich zu den anderen Biologics niedrigere Wirksamkeit von Etanercept mit einem Erreichen der maximalen Wirksamkeit erst nach der Induktionsphase.</p> <p>Die Behandlung mit <u>Fumarsäureestern</u> kann als Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen empfohlen werden (↑).</p> <p><u>Infliximab</u> wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen (↑↑), vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.</p> <p><u>MTX</u> kann zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris empfohlen werden (↑).</p> <p><u>Acitretin</u> kann in niedriger Dosis für eine Monotherapie auf Grund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen werden (↓).</p> <p><u>Ustekinumab</u> wird zur Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen (↑↑), vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.</p>
<p>Paul, 2011 [25] Evidence-based rec-</p>	<p>Fragestellungen Q1 - What are the optimal prescription and administration modalities</p>

<p>ommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists</p>	<p>for using MTX in adult plaque-type psoriasis? ... Q4 - What are the optimal prescription modalities of cyclosporin in plaque-type psoriasis in adults? ... Q7- What are the practical and optimal treatment modalities of acitretin in adult plaque psoriasis? ...</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und –bewertung, formale Konsensusprozesse (Delphi Methode) beschrieben</p> <p>Suchzeitraum: bis 2009</p> <p>LoE: defined by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> <p>GoR: according to the Oxford Levels of Evidence, level of agreement was measured on a 10-point visual analogue scale (1, no agreement; 10, full agreement)</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Conflicts of interest: All the authors have been paid consultants of Abbott. In addition, C. Paul has been investigator and consultant for Novartis and Wyeth. H. Bachelez has been paid for consulting activities for Centocor, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Schering-Plough. L. Misery has been a paid consultant of Novartis, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer and Pierre Fabre. MA Richard has consulting activities for Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer and talking for Janssen-Cilag, Leo Pharma and Pfizer.</p> <p>Funding sources: Abbott France provided financial support for publication but took no further part in the project. The authors have no financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Recommendations</p> <p><u>MTX</u> should be started at 5-10 mg/week the first week. Depending on the presence of risk factors, a rapid dose-escalation over 4 weeks is recommended to reach a target therapeutic dose between</p>

	<p>15 and 25 mg/week. The maximum dose of methotrexate in psoriasis is 25 mg/week. Grade B</p> <p>It is recommended to start <u>cyclosporin</u> at a dose between 2.5 and 5 mg/kg/day, preferably 5 mg/kg/day for rapid action in the absence of comorbidities (obesity, older age). Grade A</p> <p>The recommended initial dose of <u>acitretin</u> is between 10 and 25 mg/day. Grade B</p>
<p>Paul, 2012 [24]</p> <p>Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists</p>	<p>Fragestellungen</p> <p>Q1 - What is the respective efficacy of NB-UVB and PUVA (Psoralen + UVA Light) in the treatment of adult psoriasis?</p> <p>...</p> <p>Q4 - What are the optimal treatment modalities with topical corticosteroids in psoriasis?</p> <p>...</p> <p>Q8 - What is the level of compliance with topical treatments in psoriasis?</p> <hr/> <p>The Population was defined as adult with psoriasis, and Interventions, Comparisons and Outcomes were specifically defined for each question</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und –bewertung, formale Konsensusprozesse (Delphi Methode) beschrieben</p> <p>Suchzeitraum: November 2010</p> <p>LoE: defined by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> <p>GoR: according to the Oxford Levels of Evidence, level of agreement was measured on a 10-point visual analogue scale (1, no agreement; 10, full agreement)</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Conflicts of interest: All the authors have been paid consultants of Abbott. In addition C. Paul has been investigator and consultant for Janssen-Cilag, Leo, Novartis and Wyeth. H. Bachelez has been paid for consulting activities for Centocor, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, and Schering-Plough. B. Cribier has been paid for consulting activities for Pfizer, for redaction activities by Leo Pharma and Janssen Cilag. and speaker for Pfizer, Leo Pharma and Schering Plough. D. Jullien has been consultant for Merck, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, and Schering-Plough / MSD. J.P.</p>

	<p>Ortonne has been investigator, speaker and advisor for Schering-Plough / MSD, Abbott, Merck Serono, Centocor, Pfizer, Janssen Cilag, Pierre Fabre, Galderma, Leo Pharma, Meda. L. Misery has been a paid consultant of Novartis, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer and Pierre Fabre. M.A. Richard has been investigator and consultant for Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer.</p> <p>Funding sources: Abbott France provided financial support for publication but took no further part in the project. The authors have no financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript.</p>		
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Recommendations</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PUVA is more effective than NB-UVB. It has a response rate of approximately 80% compared with 70% for NB-UVB (grade A). However, NB-UVB is preferred because of higher convenience except for very thick plaques (grade D). 2. The optimal treatment regimen for phototherapy is 2–3 sessions per week (grade A). 3. Between 20 and 30 treatment sessions are generally required for clearance (grade A). An absence of improvement after 30 sessions is considered a treatment failure (grade D). 4. The starting UV dose and increases in dosage are defined according to phototype and tolerability (grade A). 5. Topical treatments should not be applied less than 30 min before a phototherapy session (grade D). 6. The risk of skin cancer is significantly increased with PUVA and there is a theoretical risk with NB-UVB (grade B). 7. The number of cumulative (PUVA/NBUVB) sessions during a lifetime must not exceed 250–300 (grade D). 		
<p>SIGN, 2010 [29]</p> <p>Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: A national clinical guideline</p>	<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Information Officer.</p> <p>Suchzeitraum: This guideline was issued in 2010 and will be considered for review in three years.</p> <p>Levels of evidence</p> <table border="1" data-bbox="512 1890 1401 1964"> <tr> <td data-bbox="512 1890 608 1964">1++</td> <td data-bbox="608 1890 1401 1964">High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> </table>	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias		

	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Nonanalytical studies (e.g. case reports, case series)
	4	Expert opinion
	Strength of recommendation:	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++	
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+	
GOOD PRACTICE POINTS		
✓ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group		
Empfehlungen		
7.2 Phototherapy and photochemotherapy		
BBUVB phototherapy is not recommended. (GoR A, LoE 1++ bis 2++) All practices that use BBUVB should aim to change to NBUVB as soon as possible.		

	<p>Patients with psoriasis who do not respond to topical therapy should be offered NBUVB phototherapy. (GoR B, LoE 2+)</p> <p>B PUVA photochemotherapy should be considered for those patients who do not respond to NBUVB. (GoR B, LoE 2+)</p> <p>7.3.1 Systemic therapy</p> <p>Patients with severe or refractory psoriasis should be considered for systemic therapy with ciclosporin, methotrexate or acitretin, following discussion of benefits and risks. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Methotrexate is recommended for longer term use and where there is concomitant psoriatic arthritis. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Ciclosporin is recommended for short term intermittent use. (GoR A, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Acitretin can be considered as an alternative. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Fumaric acid esters can be considered as an alternative maintenance therapy for patients who are not suitable for other systemic therapies or have failed other therapies. (GoR B, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Hydroxycarbamide can be considered as an alternative maintenance therapy for patients who are not suitable for other systemic therapies or have failed other therapies. (GoR C, LoE 1++ bis 1+)</p> <p>Patienten mit schwerer Psoriasis, die nicht auf eine Phototherapie und systemische Therapien inklusive Ciclosporin und Methotrexat ansprechen, die hierfür nicht in Frage kommen oder diese Therapien nicht vertragen, sollte eine Biologika-Therapie angeboten werden (wenn diese nicht kontraindiziert ist oder die Patienten nicht ein erhöhtes Schadenrisiko durch diese Therapien haben). (GoR: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab loading regimen followed by 40 mg every other week is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) • Etanercept 25 mg twice weekly or 50 mg weekly is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) • Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and repeated as maintenance treatment every two months is recommended in the treatment of severe psoriasis, especially when rapid disease control is required. (GoR: A) • Ustekinumab 45 mg for patients weighing under 100 kg and 90 mg for patients weighing over 100 kg given at weeks 0 and 4 then every 12 weeks as maintenance is recommended in the treatment of severe psoriasis. (GoR: A) <p>Ergänzende Anmerkung: Women who are or may be pregnant should not be treated with systemic agents; The use of biologic treatments should conform to BAD guidelines; Patients on biologic therapies should be offered the opportunity to join the long term safety register BADBIR.</p>
<p>Canadian Psoriasis Guidelines Commit-</p>	<p>Fragestellung k.A.</p>

<p>tee, 2009 [5]</p> <p>Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis</p> <p><i>siehe auch: Papp et al, 2011 [22]. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. J Cutan Med Surg 2011; 15 (4): 210-9.</i></p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzrecherche und –bewertung, keine Konsensusprozesse beschrieben</p> <p>Suchzeitraum: 1980 – 02/2008</p> <p>LoE/GoR (siehe Anhang zu dieser Synopse)</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Col of all Committee members declared • Financial assistance for the development of these Guidelines was generously provided by the following sponsors (in alphabetical order): Abbott Laboratories, Limited; Amgen Canada Inc.; Astellas Pharma Canada, Inc.; EMD Serono Canada Inc.; Galderma Canada Inc.; Isotechnika Inc.; Janssen-Ortho Inc.; LEO Pharma Inc.; Schering-Plough Canada Inc.; and Wyeth.
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Therapeutic options for ameliorating moderate to severe plaque psoriasis (alphabetical list, grouped by class)</p> <p>Oral systemic agents</p> <p><u>Acitretin</u>: Retinoid drug; highly teratogenic and strictly contraindicated in pregnancy. Not to be used in women of childbearing age unless they are able and willing to use contraception for 3 years after discontinuing acitretin - Rarely used as monotherapy, but often combined with topical agents such as potent corticosteroids, or with other therapeutics to allow for more rapid/complete control, with reduced exposure to the other therapeutic (LoE 1-)</p> <p><u>Cyclosporine</u>: Immunosuppressive drug; leads to cumulative renal toxicity; can exacerbate hypertension and hypertriglyceridemia - Can be highly effective in severe disease, but best employed intermittently, rather than for continuous long-term use (LoE 1++)</p> <p><u>Methotrexate</u>: Immunomodulatory and anti-proliferative drug, often chosen for long-term management - Use is limited by risk of liver toxicity and the requirement for ongoing monitoring of liver function. Sometimes administered with folate supplement to reduce systemic toxicity (LoE 1+)</p> <p>Biologic agents</p> <p>Adalimumab: Targets TNF-α. Safety profile, primarily based on rec-</p>

	<p>ord of use in rheumatoid and psoriatic arthritis, suggests some overlap in adverse events with other TNF-a antagonists - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis. Appears to be appropriate for long-term continuous use (LoE 1++)</p> <p><u>Etanercept</u>: Targets TNF-a; may be associated with risk of infections, demyelinating disorders, and reactivation of latent TB or melanoma - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis. Appropriate for long-term continuous use (LoE 1++)</p> <p><u>Infliximab</u>: Targets TNF-a. Highly effective on initial exposure, even in severe, acute flares. Variable efficacy following reinitiation or beyond the first year of continuous treatment. - Associated with infusion reactions and risk of infections, demyelinating disorders, and reactivation of latent TB or tumour. - Approved for use in psoriatic arthritis as well as psoriasis (LoE 1++)</p> <p>Photo(chemo)therapeutic methods</p> <p><u>UVA with psoralen (PUVA)</u>: Psoralen may be administered orally or by immersion of affected areas in a psoralen solution, prior to irradiation with UVA (oral versus bath PUVA). Associated with cumulative risk of non-melanoma skin cancer, primarily squamous cell carcinoma. May be combined with other agents in suitable patients to reduce UV exposure (LoE 2++)</p> <p><u>UVB</u>: Broadband UVB has been used for decades; now often applied using narrowband irradiation at 311 nm, a more effective option. Less durable remission than with PUVA but believed to have a more benign safety profile. May be combined with topical, systemic, or biologic agents for more rapid and more complete control, potentially reducing exposure to both UV light and other therapeutic agents (LoE 2++)</p>
<p>Menter, 2009 [17]</p> <p>American Academy of Dermatology (AAD)</p> <p>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This fourth section will cover the management and treatment of psoriasis with traditional systemic therapies.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche, k.A. zu Konsensprozessen</p> <p>Suchzeitraum: 1960 - 2008</p> <p><i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bewertung der Evidenz nach Ebell MH, et al. Simplifying the language of evidence to improve patient care: Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient centered approach to grading evidence in medical literature. J Fam Pract 2004;53:111-20</i> • <i>Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</i>

	<p>LoE/GoR: Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of methodology as follows:</p> <p>I. Good-quality patient-oriented evidence.</p> <p>II. Limited-quality patient-oriented evidence.</p> <p>III. Other evidence including consensus guidelines, opinion, or case studies.</p> <p>Clinical recommendations were developed on the best available evidence tabled in the guideline. These are ranked as follows:</p> <p>A. Recommendation based on consistent and good quality patient-oriented evidence.</p> <p>B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.</p> <p>C. Recommendation based on consensus, opinion, or case studies.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funding sources: None. • Col declared
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Table VII. Recommendations for methotrexate</u></p> <p>Therapeutic results</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the only placebo-controlled trial of methotrexate for psoriasis, 36% of patients treated with 7.5 mg/wk orally, increased as needed up to 25 mg/wk, reached PASI 75 after 16 wk <p><u>Table X. Recommendations for cyclosporine</u></p> <p>Short-term results</p> <ul style="list-style-type: none"> • At 3 and 5 mg/kg/d, 36% and 65%, respectively, achieved a clear or almost clear result after 8 wk • After 8-16 wk, 50%-70% of patients achieve PASI 75 <p>Long-term results</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not recommended because of toxicities • Rapid relapse after abrupt discontinuation of cyclosporine <p><u>Table XI. Recommendations for acitretin</u></p> <p>Short-term results</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy rates not well defined but are high, based on studies of high dosages that are poorly tolerated • Efficacy rates when used in combination with phototherapy are higher <p>Long-term results</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not reported <p><u>Table XIII. Recommendations for fumaric acid esters</u></p> <p>Indications</p>

	<p>Short-term results</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial of 100 patients showed that after 16 wk, patients treated with fumarate reached a mean PASI 50 compared with patients given placebo whose PASI was essentially unchanged • Randomized, double-blind controlled trial of 143 patients given either fumarate plus calcipotriol or fumarate alone found that patients given combination therapy reached PASI 50 in 3 wk vs those treated with fumarate alone reaching PASI 50 in 9 wk <p>Long-term results</p> <ul style="list-style-type: none"> • Case series of patients treated up to 14 y suggest no increased risk for infections or malignancies; large, long-term follow-up studies are necessary to confirm these observations <p><u>Table VIII. The strength of recommendations for the treatment of psoriasis using traditional systemic therapies</u></p> <p>Methotrexate*: Strength of Recommendation B, Level of Evidence II Cyclosporine*: Strength of Recommendation B, Level of Evidence II Acitretin*: Strength of Recommendation B, Level of Evidence II Fumaric acid esters**: Strength of Recommendation B, Level of Evidence I</p> <p>The reader is advised not to use this table alone for decision making regarding the choice of traditional systemic therapies.</p> <p>*Although methotrexate, cyclosporine, and acitretin are all Food and Drug Administration approved for the treatment of psoriasis and have been used for many years by dermatologists with good to excellent results, the quality of the evidence supporting their use is as listed.</p> <p>** The fumaric acid esters studies are well-designed placebo-controlled trials but because this treatment is not approved in the United States, it has been given strength of recommendation of B with a level I of evidence.</p>
<p>Menter, 2010 [16] American Academy of Dermatology (AAD) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psori-</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This fifth section will cover the management and treatment of psoriasis with phototherapy.</p> <p>Methodik: siehe Menter A, et al. 2009, Suchzeitraum 1960 bis 2009</p> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Table III. Recommendation for ultraviolet B (broadband and narrow-band)</u></p> <p>Indication: Generalized psoriasis (including guttate) unresponsive to topicals</p>

<p>asis with phototherapy and photochemotherapy</p>	<p>Short-term results (clearance):</p> <ul style="list-style-type: none"> • BB: Average of 20-25 treatments to induce clearance • NB: More effective than BB-UVB, clearance within 2 wk may be seen, Average of 15-20 treatments to achieve clearance <p>Long-term results (remission):</p> <ul style="list-style-type: none"> • BB: Remission rate of 5% after 1 y • NB: Remission rate of 38% after 1 y <p><u>Table VI. Recommendations for use of topical targeted phototherapy</u></p> <p>Indications: Adult and pediatric patients with mild, moderate, or severe psoriasis with <10% BSA involvement</p> <p>Short-term results: Initial response within 8-10 treatments; depends on multiple factors such as device used, protocol used, lesion characteristics, and site</p> <p>Long-term results: Mean remission times of 3.5-6 mo</p> <p><u>Table IX. Recommendations for use of systemic psoralen plus ultraviolet A</u></p> <p>Indications: Adults with generalized psoriasis who are resistant to topical therapy</p> <p>Short-term results: 89% Clearing with average of 25 treatments in US and 20 treatments in Europe 11.6 wk to Clear in US studies compared with 5.3 wk to clear in European studies</p> <p>Long-term results: Once clearance has been achieved, maintenance treatment may or may not be used, Remission times: 3-12 mo</p> <p><u>Table X. Recommendations for use of topical psoralen plus ultraviolet A</u></p> <p>Indications: Topical PUVA for adults with psoriasis of palms and soles, Bath PUVA for adults and children with generalized psoriasis</p> <p>Short-term results: Clinically is beneficial</p> <p>Long-term results: Once clearance has been achieved, maintenance treatment may be used, Remission: 3-12 mo</p>
---	--

	<p>Table IV. Strength of recommendations for use of phototherapy and photochemotherapy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Strength of recommendation</th> <th>Level of evidence</th> <th>References</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BB-UVB</td> <td>C</td> <td>III</td> <td>8, 24–27, 31</td> </tr> <tr> <td>NB-UVB</td> <td>B</td> <td>II</td> <td>28–30, 52, 63</td> </tr> <tr> <td>Combination of UVB and topical agents</td> <td>B</td> <td>II</td> <td>55, 57, 58, 60, 61, 63–65</td> </tr> <tr> <td>Combination of UVB and systemic agents</td> <td>B</td> <td>II</td> <td>74–76, 78</td> </tr> <tr> <td>Combination of UVB and biologics agents</td> <td>B</td> <td>II</td> <td>84, 86</td> </tr> <tr> <td>Combination of UVB and PUVA</td> <td>C</td> <td>III</td> <td>82, 156, 157</td> </tr> <tr> <td>Excimer laser</td> <td>B</td> <td>II</td> <td>94, 95, 100, 101</td> </tr> <tr> <td>Topical PUVA</td> <td>B</td> <td>II</td> <td>107, 108</td> </tr> <tr> <td>Oral PUVA</td> <td>A</td> <td>I</td> <td>103, 104</td> </tr> <tr> <td>Combination of PUVA and topical agents</td> <td>A</td> <td>I</td> <td>139, 141</td> </tr> <tr> <td>Combination of PUVA and systemic agents</td> <td>B</td> <td>II</td> <td>145, 146</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>BB, Broadband; NB, narrowband; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; UV, ultraviolet.</i></p>	Agent	Strength of recommendation	Level of evidence	References	BB-UVB	C	III	8, 24–27, 31	NB-UVB	B	II	28–30, 52, 63	Combination of UVB and topical agents	B	II	55, 57, 58, 60, 61, 63–65	Combination of UVB and systemic agents	B	II	74–76, 78	Combination of UVB and biologics agents	B	II	84, 86	Combination of UVB and PUVA	C	III	82, 156, 157	Excimer laser	B	II	94, 95, 100, 101	Topical PUVA	B	II	107, 108	Oral PUVA	A	I	103, 104	Combination of PUVA and topical agents	A	I	139, 141	Combination of PUVA and systemic agents	B	II	145, 146
Agent	Strength of recommendation	Level of evidence	References																																														
BB-UVB	C	III	8, 24–27, 31																																														
NB-UVB	B	II	28–30, 52, 63																																														
Combination of UVB and topical agents	B	II	55, 57, 58, 60, 61, 63–65																																														
Combination of UVB and systemic agents	B	II	74–76, 78																																														
Combination of UVB and biologics agents	B	II	84, 86																																														
Combination of UVB and PUVA	C	III	82, 156, 157																																														
Excimer laser	B	II	94, 95, 100, 101																																														
Topical PUVA	B	II	107, 108																																														
Oral PUVA	A	I	103, 104																																														
Combination of PUVA and topical agents	A	I	139, 141																																														
Combination of PUVA and systemic agents	B	II	145, 146																																														
<p>Pathirana, 2009 [23] European Dermatology Forum (EDF) European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris</p>	<p>Fragestellung <i>k.A.</i></p> <p>Methodik (S3-Leitlinie) Grundlage der Leitlinie: 3 Quelleitlinien und ergänzende Recherchen, nominaler Gruppenprozess zur Verabschiedung der Empfehlungen, externes Reviewverfahren Suchzeitraum: 2005 - 2007 <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Standardisiertes Verfahren zur Literaturbewertung</i> • <i>transparente Ergebnisdarstellung</i> <p>LoE/GoR Grades of evidence A1 Meta-analysis that includes at least one randomized clinical trial with a grade of evidence of A2; the results of the different studies included in the meta-analysis must be consistent. A2 Randomized, double-blind clinical study of high quality (e.g. sample-size calculation, flow chart of patient inclusion, ITT analysis, sufficient size) B Randomized clinical study of lesser quality, or other comparative</p>																																																

	<p>study (e.g. non-randomized cohort or case-control study).</p> <p>C Non-comparative study</p> <p>D Expert opinion</p> <p>In addition, the following levels of evidence were used to provide an overall rating of the available efficacy data for the different treatment options:</p> <p>Levels of evidence</p> <p>1 Studies assigned a grade of evidence of A1, or studies that have predominantly consistent results and were assigned a grade of evidence of A2.</p> <p>2 Studies assigned a grade of evidence of A2, or studies that have predominantly consistent results and were assigned a grade of evidence of B.</p> <p>3 Studies assigned a grade of evidence of B, or studies that have predominantly consistent results and were assigned a grade of evidence of C.</p> <p>4 Little or no systematic empirical evidence; extracts and information from the consensus conference or from other published guidelines.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • no information about funding • Col declared
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Therapeutic recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Part of the guidelines group believes that <u>methotrexate</u> (15-22.5 mg/week) should be recommended based on many years of clinical experience with this agent and on the included studies; other members believe that methotrexate should only be suggested for the treatment of psoriasis vulgaris because of the limited evidence available (only one A2 trial) in the studies. • Methotrexate is, as a result of its slow onset of action, less desirable for short-term induction therapy than for long-term therapy. • <u>Ciclosporin</u> is suggested primarily for induction therapy in adults with moderate to severe psoriasis vulgaris who cannot be sufficiently treated with topical therapy and/or phototherapy. • <u>Ciclosporin</u> can be considered for long-term therapy (up to 2 years) in individual cases, but patients should be monitored closely for signs of increasing toxicity, especially for decreases in renal function or the efficacy of treatment. • <u>Acitretin</u> is not suggested as a first choice for monotherapy among the conventional systemic treatments.

- Treatment with fumaric acid esters is suggested as an effective induction therapy for moderate to severe psoriasis vulgaris in adult patients.
- Treatment is limited by gastrointestinal adverse effects and flush symptoms.
- A combination of fumaric acid esters and topical treatments is recommended.
- Because of the favourable risk-benefit profile with good safety during long-term treatment, fumarates are suggested.*

* For this point, a consensus (defined as agreement by at least 75% of the voting experts) could not be reached. The percentage of positive votes in this case was 64%.

(level of evidence 2)

- Adalimumab is recommended for induction therapy for moderate to severe psoriasis if photo(chemo)therapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.
- If, after 10 to 16 weeks, induction therapy is considered successful, maintenance therapy can be considered with the lowest effective dose.

(level of evidence 1)

- Etanercept is suggested for induction therapy (25 mg or 50 mg biweekly) for moderate to severe psoriasis if photo(chemo)- therapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.
- If, after 10 to 16 weeks, induction therapy is considered successful, maintenance therapy can be considered with the lowest effective dose.

(level of evidence 1)

- Infliximab is recommended for induction therapy for moderate to severe psoriasis if photo(chemo)therapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.
- The advantage of this drug is its rapid and marked clinical efficacy.
- If, after 10 to 16 weeks, induction therapy is considered successful, maintenance therapy can be considered.

(level of evidence 1)

3.8 Ustekinumab

Ustekinumab has been registered for systemic treatment of moderate to severe psoriasis in 2009. A formal evaluation is not included

	<p>in these guidelines because of the deadline of literature research being prior to the registration of ustekinumab but will be given in the next guideline update.</p>
<p>Smith, 2009 [30] British Association of Dermatologists Guidelines for biologic interventions for psoriasis</p>	<p>Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> to provide up-to-date, evidence-based recommendations on use of biologic therapies <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: evidenzbasierte LL (systematische Suche und Bewertung der Literatur)</p> <p>Suchzeitraum: 1990 - 2009</p> <p><i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>transparente Ergebnisdarstellung</i> <i>Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</i> <p>LoE/GoR: siehe Anhang dieser Synopse</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>CoI declared</i> <i>Guidelines produced in 2005 by the British Association of Dermatologists; reviewed and updated June 2009.</i> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Recommendations: Etanercept</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Etanercept is recommended for the treatment of patients with severe psoriasis who fulfil the stated disease severity criteria – refer to section 8.0 (Strength of recommendation A; level of evidence 1++) · Etanercept therapy may be initiated at either 50 or 25 mg twice weekly and disease response assessed at 3–4 months (Strength of recommendation A; level of evidence 1++) · The choice of which dose to use will depend on clinical need, disease severity, body weight and, in the U.K., the dose that will be funded (Strength of recommendation B; level of evidence 1++) · Patients established on etanercept 25 mg twice weekly may wish to consider switching to etanercept 50 mg once weekly as these two dosing regimens are equivalent in terms of efficacy (Strength of recommendation A; level of evidence 1+) · In patients who respond, treatment may be continued according to clinical need, although long-term data on efficacy are limited to 2

years (Strength of recommendation C; level of evidence 2+)

- Treatment may be discontinued without risk of disease rebound, although there may be a lower response rate on restarting therapy (Strength of recommendation B; level of evidence 1+)

Recommendations: Infliximab

- Infliximab is recommended for the treatment of patients with severe psoriasis who fulfil the stated disease severity criteria – refer to section 8.0 (Strength of recommendation A; level of evidence 1++)

- Infliximab therapy should be initiated at a dose of 5 mg/kg¹ at weeks 0, 2 and 6 and disease response assessed at 3 months (Strength of recommendation A; level of evidence 1++)

- In patients who respond, subsequent infusions (5 mg/kg¹) should be given at 8-week intervals to maintain disease control although long-term data are available only up to 1 year (Strength of recommendation A; level of evidence 1++)

- Interrupted therapy should be avoided given the associated increased risk of infusion reactions and poorer disease control (Strength of recommendation A; level of evidence 1+)

- Methotrexate may be recommended as comedication in certain clinical circumstances, e.g. where it is required for associated arthropathy, to improve efficacy or to reduce the development of antibodies to infliximab (Strength of recommendation D; level of evidence 3)

Recommendations: Adalimumab

- Adalimumab is recommended for the treatment of patients with severe psoriasis who fulfil the stated disease severity criteria – refer to section 8.0 (Strength of recommendation A; level of evidence 1++)

- Adalimumab therapy should be initiated according to the licensed dosing regimen (i.e. 80 mg subcutaneously at week 0, 40 mg at week 1, and then every other week thereafter) and disease response assessed at 3–4 months (Strength of recommendation A; level of evidence 1++)

- Consideration may be given to increasing the dose of adalimumab to 40 mg weekly in certain clinical circumstances (e.g. in those with PASI > 10 despite achieving a response* to adalimumab 40 mg every other week), although this is unlicensed and not approved by NICE (and in the U.K. may not be funded) (Strength of recommendation A; level of evidence 1+)

- In patients who respond, treatment may be continued according to clinical need although long-term efficacy data are available only up to 1 year (Strength of recommendation A; level of evidence 1++)

	<ul style="list-style-type: none"> · If necessary, treatment may be discontinued without risk of disease rebound, although there may be a lower response rate on re-starting therapy (Strength of recommendation A; level of evidence 1+) · Methotrexate may be recommended comedication in certain clinical circumstances, e.g. where it is required for associated arthropathy, or to increase efficacy (Strength of recommendation B; level of evidence 3) <p>* as defined in section 9.0 (PASI 50, DLQI –5)</p> <p><u>Recommendations: Ustekinumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · In light of limited patient exposure, ustekinumab should be reserved for use in patients with severe psoriasis who fulfil the stated disease severity criteria AND where TNF antagonist therapy has failed or is contraindicated – refer to section 8.0 (Strength of recommendation A; level of evidence 1+) · For logistical and safety reasons, drug injections should be supervised by a health care professional (Strength of recommendation D (GPP); level of evidence 4)
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009 [20]</p> <p>Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis</p>	<p>1.1 Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.• 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. <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p>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.</p>
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 18.03.2015**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	1892
2	(Psoriasis):ti,ab,kw	3482
3	#1 or #2	3601
4	#3 from 2010 to 2015	857

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 18.03.2015

#	Suchfrage	Treffer
1	Psoriasis[MeSH Terms]	30328
2	Psoriasis[Title/Abstract]	28072
3	(#1) OR #2	37413
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	767
5	(#4) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publica-tion*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Em-base[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pub-med[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assess-ment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (sys-tematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND ana-lyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR over-view*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))	462
6	(#4) OR #5	767
7	(#6) AND ("2010/03/01"[PDAT] : "2015/03/18"[PDAT])	450

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.03.2015

#	Suchfrage	Treffer
1	Psoriasis[MeSH Terms]	30328
2	Psoriasis[Title/Abstract]	28072
3	(#1) OR #2	37413
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])	156
5	(#4) AND ("2010/03/01"[PDAT] : "2015/03/18"[PDAT])	71

Literatur

1. **Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Hamzavi I, Lim HW.** Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31 (1): 5-14.
2. **Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, White CM, Mamolo CM, Cappelleri JC, Baker WL.** 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.
3. **Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI.** Combined Use of Systemic Agents for Psoriasis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2014; [Epub ahead of print].
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Infliximab versus methotrexate, etanercept, adalimumab, and ustekinumab for plaque psoriasis: a review of the comparative clinical efficacy, safety and cost effectiveness. Rapid Resonse Report. Ottawa (CAN): The Agency 2012; (2): <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2012/RC0369%20Infliximab%20Final.pdf>, Zugriff am 18.03.2015.
5. **Canadian Psoriasis Guidelines Committee.** Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Canadian Psoriasis Guidelines Committee 2009; www.dermatology.ca/guidelines/cdnpsoriasisguidelines.pdf, Zugriff am 18.03.2015.
6. **Choi YM, Adelzadeh L, Wu JJ.** Photodynamic therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2014; 1-6.
7. **Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB Gelfand JM.** The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (6): 1035-50.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Balneophototherapie: Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses". Stand 05/2008. Berlin (GER): G-BA 2008; (BAZ. Nr. 80 (S. 1950) vom 03.06.2008): <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/645/>, Zugriff am 18.03.2015.
9. **Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, Peserico A, Puglisi GA, Vena GA.** Safety of anti-TNFalpha agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34 (4): 548-60.
10. **Gisondi P, Girolomoni G.** Impact of TNF-alpha antagonists on the quality of life in selected skin diseases. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148 (3): 243-8.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie (Abschlußbericht N04-04). Köln (GER): IQWiG 2005; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2006 Nr. 14).https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie.pdf, Zugriff am 18.03.2015.

12. **Lee S, Coleman CI, Limone B, Kaur R, White CM, Kluger J, Sobieraj DM.** Biologic and nonbiologic systemic agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis. Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (2): -1.
13. **Lin VW, Ringold S, Devine EB.** Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. Arch Dermatol 2012; 148 (12): 1403-10.
14. **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): 131-8.
15. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, Xiao H, Ping T, Jianmin L.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. Clin Exp Dermatol 2014; 39 (6): 696-707.
16. **Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R.** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 2010; 62 (1): 114-35.
17. **Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R.** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009; 61 (3): 451-85.
18. **Montaudie H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le MM, Misery L, Richard MA, Ortonne JP.** Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25 Suppl 2 12-8.
19. **Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B.** Therapie der Psoriasis vulgaris, S3-Leitlinie (08.07.2014: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis zum 31.12.2015 verlängert). Berlin (Ger): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011; (AWMF Leitlinien-Register Nr.013-01). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf, Zugriff am 18.03.2015.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (TA180). London (UK):NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/guidance-ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-pdf>, Zugriff am 18.03.2015.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: the assessment and management of psoriasis (CG153). London (UK): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf>, Zugriff am 18.03.2015.
22. **Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J.** Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. J Cutan Med Surg 2011; 15 (4): 210-9.

23. **Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Honigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B.** European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 Suppl 2 1-70.
24. **Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le MM, Misery L, Richard MA, Ortonne JP.** Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 3 1-10.
25. **Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le MM, Misery L, Richard MA, Ortonne JP.** Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 Suppl 2 2-11.
26. **Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS.** Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012; 166 (1): 179-88.
27. **Sbidian E, Maza A, Montaudie H, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le MM, Misery L, Richard MA, Paul C, Ortonne JP, Bachelez H.** Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 Suppl 2 28-33.
28. **Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A.** Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014; 170 (2): 274-303.
29. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: A national clinical guideline 121. Edinburgh (UK): SIGN 2010; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign121.pdf>, Zugriff am 08.01.2015.
30. **Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD.** British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161 (5): 987-1019.

Anhang

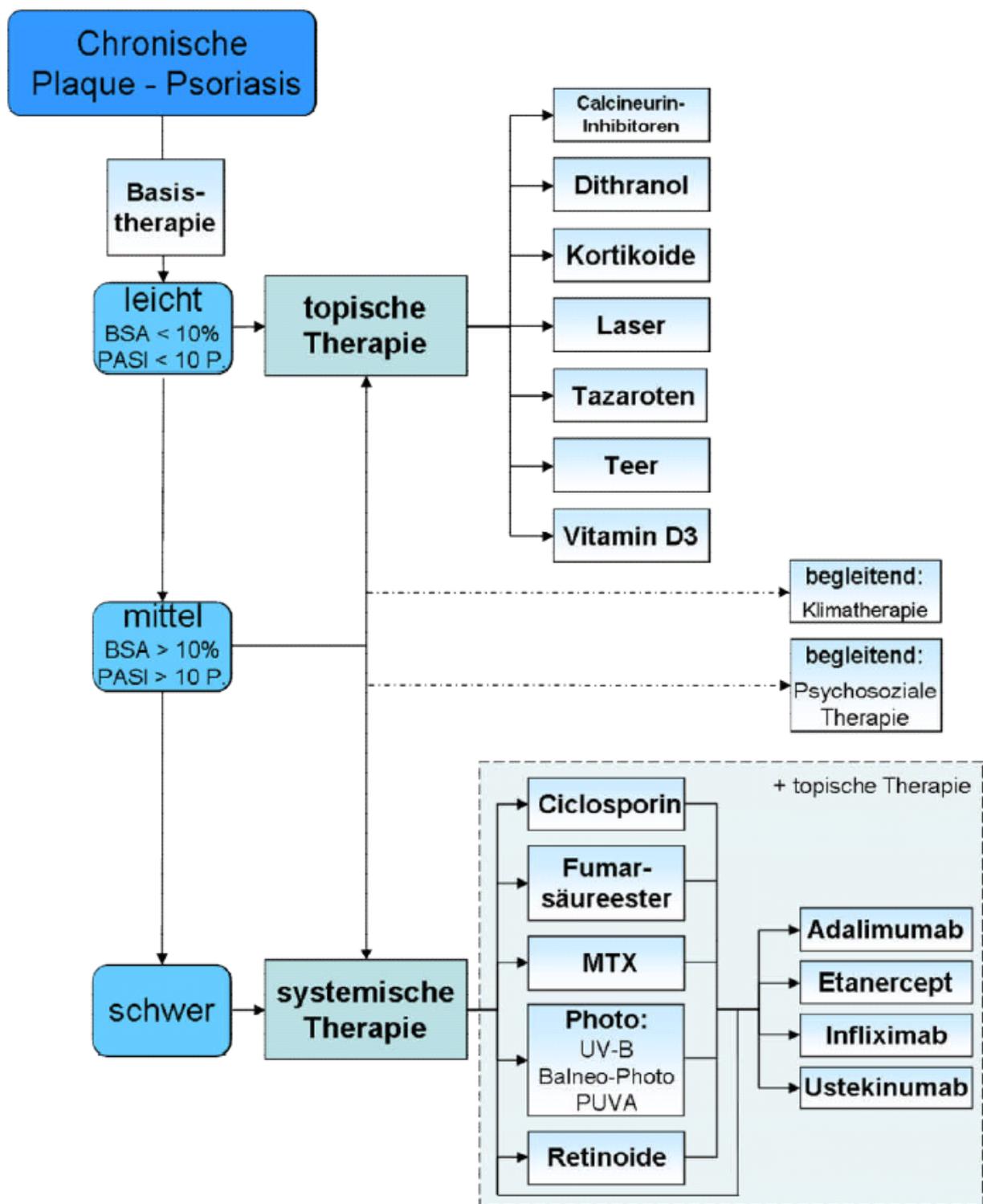


Abbildung 2: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Plaque-Psoriasis (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)

Abbildung 2: aus Nast A, et al. 2011

Table 1. The modified SIGN scale⁴ used by the Evidence and Recommendations Committees

Levels of evidence	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g., case reports, case series
4	Expert opinion

Grades of recommendation	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 1–, 2–, or 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Abbildung 3: aus Canadian Psoriasis Guidelines Committee, 2009 [5]

Level of evidence

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias ^a
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal ^a
3	Nonanalytical studies (e.g. case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. ^aStudies with a level of evidence ‘–’ should not be used as a basis for making a recommendation.

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	<ul style="list-style-type: none"> • At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or • A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results • Evidence drawn from a NICE technology appraisal
B	<ul style="list-style-type: none"> • A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or • Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> • A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or • Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> • Evidence level 3 or 4, or • Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or • Formal consensus
D (GPP)	<ul style="list-style-type: none"> • A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT, randomized controlled trial.

Abbildung 4: aus Smith CH, et al. 2009

3. **Addendum des IQWiG**



IQWiG-Berichte – Nr. 333

Secukinumab
(Addendum zum Auftrag A15-20)

Addendum

Auftrag: A15-44
Version: 1.0
Stand: 28.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Secukinumab (Addendum zum Auftrag A15-20)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.10.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-44

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp

Schlagwörter: Secukinumab Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Secukinumab, Psoriasis, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Nachgereichte Unterlagen	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	3
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	3
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	4
2.2.3 Ergebnisse.....	5
2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren	11
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	14
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	17
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	18
2.4 Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Response (PASI 75 und PASI 90)	19
3 Literatur	23
Anhang A – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab.....	4
Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	5
Tabelle 3: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Endpunkt PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	7
Tabelle 5: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	8
Tabelle 6: Subgruppen (Symptomatik: Schmerz, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	12
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab..	15
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab	17
Tabelle 9: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
Tabelle 10: Ergebnisse zum PASI 75 und PASI 90 (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	20
Tabelle 11: Ergebnisse (Endpunkt PASI, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 100 Remission – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	24
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 90 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	25
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 75 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	Euro Quality of Life-5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.10.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-20 (Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3]. Dabei handelt es sich um neue Auswertungen zu den bereits im Dossier vorgelegten Endpunkten sowie um Auswertungen zu einem neuen Zeitpunkt (52 Wochen) der relevanten Studie CAIN 457A2317 (CLEAR) zum Vergleich von Secukinumab und Ustekinumab. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen zu den 52-Wochendaten der CLEAR-Studie für die Subpopulation B unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die im Folgenden bewerteten im Stellungnahmeverfahren vom pU nachgereichten Unterlagen beziehen sich ausschließlich auf die Fragestellung B der Dossierbewertung A15-20, nämlich auf das Anwendungsgebiet der 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.

Zur Population der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind, liegen keine neuen Daten vor, sodass die in der Dossierbewertung A15-20 getroffene Aussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diese Patientengruppe unverändert bestehen bleibt (siehe auch Abschnitt 2.3.3).

2.1 Nachgereichte Unterlagen

In die Dossierbewertung wurde die vom pU vorgelegte Studie CAIN 457A2317 zum Vergleich von Secukinumab und Ustekinumab eingeschlossen. Im Dossier lagen jedoch ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor. Da nicht alle Endpunkte auch zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für einen Teil der Endpunkte, insbesondere zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nur Auswertungen zu einem früheren Zeitpunkt vor. Aufgrund der für die Nutzenbewertung geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen waren die im Dossier vorliegenden Ergebnisse zu diesen Endpunkten nicht verwertbar.

Für die Endpunkte, bei denen eine Verbesserung der Symptomatik anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) gemessen wurde, hat der pU im Dossier Auswertungen zu verschiedenen Schwellenwerten vorgelegt, nämlich zur 75-prozentigen Verbesserung (PASI 75), zur 90-prozentigen Verbesserung (PASI 90) und zur 100-prozentigen Verbesserung (PASI 100). Im Dossier lagen für diese Endpunkte jeweils Auswertungen zum Anteil der Patienten mit der jeweiligen Verbesserung zu Woche 24 vor. Aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der Interpretierbarkeit einer gewissen Verbesserung des PASI wurden in der Dossierbewertung nur die Ergebnisse zum PASI 100 berücksichtigt. Mit der Stellungnahme hat der pU ergänzend zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Erreichen eines gewissen Schwellenwerts auch Auswertungen zur Zeit bis zum ersten Erreichen des jeweiligen Schwellenwerts vorgelegt. Diese werden ebenfalls als relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

Zudem hat der pU im Rahmen der Anhörung für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 der Studie CAIN 457A2317 vorgelegt. Da es sich bei der Plaque Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, sind Daten zu einem möglichst langen Beobachtungszeitraum zu bevorzugen. Aus diesem Grund werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 52 der Studie CAIN 457A2317 betrachtet.

In den folgenden Abschnitten 2.2 und 2.3 erfolgt die Bewertung der 52-Wochendaten der Studie CAIN 457A2317 auf Basis der in die Dossierbewertung eingeschlossenen Endpunkte. Angaben zur den Studiencharakteristika und den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten finden sich in der Dossierbewertung A15-20.

In Abschnitt 2.4 sind die Ergebnisse zu den Endpunkten PASI 75 und PASI 90, auch jeweils zu Woche 52, dargestellt sowie einer Erläuterung der möglichen Auswirkungen dieser Endpunkte auf die Gesamtaussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab für Fragestellung B.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die Auswahl der Endpunkte ist der Dossierbewertung A15-20 zu entnehmen [1].

Tabelle 1 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100, Ereignisrate) ^a	Remission (PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis) ^b	Symptomatik (Schmerz) ^c	Symptomatik (Juckreiz) ^c	Symptomatik (Schuppung) ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder) ^d	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
CAIN457A2317	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Verbesserung des PASI Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52
 b: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 100 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen
 c: erhoben anhand einer numerischen Skala (0-10)
 d: Als DLQI-Response wurde ein Score von 0 oder 1 zu Woche 52 gewertet.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale;
 PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 2 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Studien- ebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100, Ereignisrate) ^a	Remission (PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis) ^b	Symptomatik (Schmerz) ^c	Symptomatik (Juckreiz) ^c	Symptomatik (Schuppung) ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder ^d)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
CAIN457A2317	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

a: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52
 b: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 100 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen
 c: erhoben anhand einer numerischen Skala (0-10)
 d: Als DLQI-Response wurde ein Score von 0 oder 1 zu Woche 52 gewertet.
 DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimension; N: niedrig; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, dies entspricht derjenigen der Dossierbewertung A15-20. Auch auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle relevanten Endpunkte als niedrig bewertet.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 3 bis Tabelle 5 stellen die Ergebnisse zum Vergleich von Secukinumab und Ustekinumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, dar. Die in der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu der Überlebenszeitanalyse des PASI 100 finden sich in Anhang A.

Tabelle 3: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich:
 Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
CAIN 457A2317					
Mortalität					
Gesamtmortalität	163	0 (0)	148	1 (0,7)	0,30 [0,01; 7,38]; 0,361 ^b
Morbidität					
Remission (PASI 100) ^c	163	59 (36,2)	148	39 (26,4)	1,37 [0,98; 1,93]; 0,063 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI-Responder ^d	162	100 (61,7)	148	73 (49,3)	1,25 [1,02; 1,53]; 0,029 ^b
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	163	147 (90,2)	148	127 (85,8)	–
SUE	163	13 (8,0)	148	12 (8,1)	0,98 [0,46; 2,09]; > 0,999 ^b
Abbruch wegen UE	163	6 (3,7)	148	5 (3,4)	1,09 [0,34; 3,50]; 0,922 ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	163	99 (60,7)	148	94 (63,5)	0,96 [0,80; 1,14]; 0,648 ^b
a: Ergebnisse der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen. b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) c: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52 d: Als DLQI-Response wurde ein Score von 0 oder 1 zu Woche 52 gewertet; LOCF-Auswertung der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen. DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 4: Ergebnisse (Endpunkt PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen des PASI 100 / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen des PASI 100 / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	
CAIN 457A2317					
Morbidität					
Remission (PASI 100) ^d	164	k.A. / 69,74 (3,68)	149	k.A. / 55,26 (4,19)	1,52 [1,14; 2,02]; 0,005
<p>a: Ergebnisse der FAS Population b: Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52; gibt den kumulativen Anteil der Patienten wieder, die im Studienverlauf eine Remission erreicht hatten c: Cox-Regression mit Behandlung, adjustiert für den PASI-Score zu Studienbeginn und nach Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) d: Operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung um 100 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich:
 Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Woche 52 MW ^{b,c} (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Woche 52 MW ^{b,c} (SE)	
CAIN 457A2317							
Morbidität							
Symptomatik ^d							
Schmerz	162	5,17 (0,24)	-4,04 (0,18)	148	5,09 (0,24)	-3,73 (0,19)	-0,31 [-0,78; 0,16]; 0,196
Juckreiz	162	7,43 (0,17)	-5,79 (0,20)	148	7,29 (0,17)	-5,20 (0,21)	-0,58 [-1,11; -0,06]; 0,030 Hedges' g: -0,23 [-0,45; -0,01] ^e
Schuppung	162	7,64 (0,18)	-6,34 (0,18)	148	7,55 (0,17)	-5,60 (0,19)	-0,74 [-1,22; -0,27]; 0,002 Hedges' g: -0,32 [-0,55; -0,10] ^e
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^f	162	64,75 (1,78)	17,60 (1,53)	148	65,20 (1,95)	15,58 (1,61)	2,01 [-1,97; 6,00]; 0,321
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen. c: Modell adjustiert nach Behandlung, Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn. d: Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0-10. e: eigene Berechnung; Approximation der gepoolten Standardabweichung für Hedges' g über die dargestellten Standardfehler und die Patientenzahlen. f: Positive Änderungen zeigen eine Verbesserung an. EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimension; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zu Behandlungswoche 52 trat in der Studie CAIN 457A2317 insgesamt ein Todesfall in der Ustekinumab-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission (gemessen anhand des PASI 100) liegen 2 Operationalisierungen vor, zum einen der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 in Remission waren (nachfolgend auch als „Ereignisanteile“ bezeichnet), zum anderen die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Remission während der Studienlaufzeit von 52 Wochen. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich in der Studie CAIN 457A2317 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PASI 100 zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Ereignisanteile und die Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52, jeweils pro Behandlungsgruppe, zu beachten. Während die Ereignisanteile zeigen, wie viele Patienten genau zum Zeitpunkt 52 Wochen in Remission waren, gibt der Kaplan-Meier-Schätzer den gesamten (kumulativen) Anteil aller Patienten wieder, die irgendwann im Verlauf der Studie eine Remission hatten. Aus Tabelle 3 und Tabelle 4 ist zu erkennen, dass die Ereignisanteile zu Woche 52 mit 36 % (Secukinumab) und 26 % (Ustekinumab) deutlich geringer sind als die Kaplan-Meier-Schätzer zum gleichen Zeitpunkt (70 % [Secukinumab] vs. 55 % [Ustekinumab]). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es für einen großen Teil der Patienten zu einem erneuten Auftreten der Symptomatik kam. Daher wären für eine belastbarere Bewertung Aussagen über die Dauer einer Remission notwendig, um letztlich etwas über die tatsächliche Symptomlast über den gesamten 52-Wochen-Zeitraum zu erfahren. Weder die Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Remission zu einem gewissen Zeitpunkt noch zur Zeit bis zum ersten Erreichen der Remission lassen jedoch Aussagen zur Dauerhaftigkeit der Remission zu. Dafür wären Auswertungen notwendig, die auch die Dauer der Remission berücksichtigen. Aufgrund der jeweils gleichen Effektrichtung aller vorliegenden Operationalisierungen (auch derjenigen zu Woche 24 [siehe Dossierbewertung A15-20]) wird jedoch insgesamt nicht davon ausgegangen, dass kein Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich der Remission vorliegt. Ob der Effekt bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings insgesamt so groß ist, dass er im Ausmaß mehr als geringfügig ist, ist unklar. Die Ergebnisse sind somit mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich der Remission.

Symptomatik: Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmofifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Symptomatik: Juckreiz

Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD lag jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Weiterhin zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Symptomatik: Schuppung

Für den Endpunkt Schuppung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-KI der SMD lag jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Weiterhin zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (Euro Quality of Life-5 Dimension visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Responder

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigte sich in der Studie CAIN 457A2317 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten

von Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für keinen der Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich in der Studie CAIN 457A2317 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren

Wie in der Dossierbewertung A15-20 beschrieben, wurden folgende Subgruppenmerkmale wurden in die Bewertung eingeschlossen [1]:

- Alter
- Geschlecht
- Krankheitsschwere
- Vorbehandlung mit Biologika
- Region

Die Methodik zum Umgang mit Ergebnissen aus Subgruppenanalysen ist ebenfalls in der Dossierbewertung A15-20 beschrieben [1]. Abweichend davon werden im Folgenden nur diejenigen Subgruppenanalysen betrachtet, für die sich in mindestens einer Subgruppe eine statistisch signifikanter und relevanter Effekt zeigte.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 6: Subgruppen (Symptomatik: Schmerz, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich:
 Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{b,c} (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{b,c} (SE)	
CAIN 457A2317							
Symptomatik: Schmerz ^d							
Vorherige Therapie mit Biologika							
ja	31	5,97 (0,51)	-3,96 (0,37)	21	6,24 (0,63)	-2,19 (0,45)	-1,77 [-2,91; -0,63]; 0,002 Hedges' g: -0,85 [-1,43; -0,27] ^e
nein	131	4,98 (0,27)	-4,09 (0,20)	127	4,91 (0,26)	-4,02 (0,20)	-0,07 [-0,57; 0,43]; 0,788
Interaktion:							p-Wert = 0,008 ^c
Symptomatik: Juckreiz ^d							
Vorherige Therapie mit Biologika							
ja	31	7,58 (0,40)	-5,59 (0,41)	21	7,90 (0,41)	-3,24 (0,50)	-2,35 [-3,62; -1,08]; < 0,001 Hedges' g: -1,01 [-1,60; -0,42] ^e
nein	131	7,39 (0,19)	-5,88 (0,22)	127	7,19 (0,19)	-5,59 (0,22)	-0,30 [-0,86; 0,26]; 0,296
Interaktion:							p-Wert = 0,004 ^c
Symptomatik: Schuppung ^d							
Vorherige Therapie mit Biologika							
ja	31	8,06 (0,35)	-6,09 (0,38)	21	8,14 (0,38)	-4,21 (0,46)	-1,88 [-3,04; -0,71]; 0,002 Hedges' g: -0,88 [-1,46; -0,30] ^e
nein	131	7,53 (0,20)	-6,44 (0,20)	127	7,46 (0,19)	-5,87 (0,21)	-0,57 [-1,09; -0,06]; 0,029 Hedges' g: -0,24 [-0,49; 0,00] ^e
Interaktion:							p-Wert = 0,045 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Subgruppen (Symptomatik: Schmerz, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich:
Secukinumab vs. Ustekinumab (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen.</p> <p>c: Modell adjustiert nach Behandlung, Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn.</p> <p>d: Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0-10.</p> <p>e: eigene Berechnung; Approximation der gepoolten Standardabweichung für Hedges' g über die dargestellten Standardfehler und den Patientenzahlen.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>

Morbidität

Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung

Für die Endpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) für Hedges' g lag jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich der Endpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung.

Für Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz und Juckreiz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich jeweils kein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab bei diesen Patienten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt Schuppung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-KI für Hedges' g lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Somit ergibt sich auch hinsichtlich des Endpunkts Schuppung bei diesen Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.2.3 präsentierte Datenlage ergibt in mehreren Endpunkten Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, teilweise nur für einzelne Subgruppen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie Endpunkt Operationalisierung bzw. Effektmodifikator Subgruppe	Secukinumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Todesfälle	0 % vs. 0,7 % RR: 0,30 [0,01; 7,38]; p = 0,361	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100)		
Anteil Patienten mit PASI 100	36 % vs. 26 % RR: 1,37 [0,98; 1,93] p = 0,063	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten Erreichen des PASI 100	KM-Schätzer 70 % vs. 55 % HR: 1,52 [1,14; 2,02] HR: 0,66 [0,50; 0,88] ^f p = 0,005	
	<i>Zusammenfassende Bewertung:</i> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Schmerz		
Vorherige Therapie mit Biologika		
ja	-3,96 vs. -2,19 MD: -1,77 [-2,91; -0,63] SMD: -0,85 [-1,43; -0,27] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	-4,09 vs. -4,02 MD: -0,07 [-0,57; 0,43] p = 0,788	Zusatznutzen nicht belegt
Juckreiz		
Vorherige Therapie mit Biologika		
ja	-5,59 vs. -3,24 MD: -2,35 [-3,62; -1,08] SMD: -1,01 [-1,60; -0,42] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	-5,88 vs. -5,59 MD: -0,30 [-0,86; 0,26] p = 0,296	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Secukinumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schuppung		
Vorherige Therapie mit Biologika		
ja	-6,09 vs. -4,21 MD: -1,88 [-3,04; -0,71] SMD: -0,88 [-1,46; -0,30] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	-6,44 vs. -5,87 MD: -0,57 [-1,09; -0,06] SMD: -0,24 [-0,49; 0,00] ^d p = 0,029	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand	17,60 vs. 15,58 MD: 2,01 [-1,97; 6,00] p = 0,321	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI-Responder	62 % vs. 49 % RR: 1,25 [1,02; 1,53] RR: 0,80 [0,65; 0,98] ^c p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUE	8 % vs. 8 % RR: 0,98 [0,46; 2,09] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	4 % vs. 3 % RR: 1,09 [0,34; 3,50] p = 0,992	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61 % vs. 64 % RR: 0,96 [0,80; 1,14] p = 0,648	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI ₀) c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Zusatznutzen angenommen bei oberen bzw. unteren KI-Grenzen < -0,2 oder > 0,2 DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall, KI ₀ : obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen für 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 solche Therapien vorliegt.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Remission [PASI 100])	–
Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schmerz)	
Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Juckreiz)	
Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schuppung)	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI-Responder)	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils gleicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis), teilweise jedoch nur für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Darüber hinaus gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika ergibt sich zusätzlich in 3 Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jeweils ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für diese Endpunkte liegen keine ausreichenden Informationen vor, um das Ausmaß als gering oder beträchtlich einzustufen.

Daraus ergeben sich innerhalb der 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 solche Therapien vorliegt, jeweils getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten und mit und ohne vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten, die bereits mit Biologika vorbehandelt sind, ergibt sich zusammenfassend ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für diejenigen Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt sind, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat ^c oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	–	Zusatznutzen nicht belegt
B	Erwachsene 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 solche Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
			Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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 Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.

c: Der pU wählt Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie. Dieser Vorgehensweise wird nicht gefolgt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4 Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Response (PASI 75 und PASI 90)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Response (PASI 75 und PASI 90) aus der Studie CAIN 457A2317 für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis dargestellt, 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.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen PASI 75 bzw. einen PASI 90 zum Zeitpunkt Woche 52 erreicht hatten, in Tabelle 11 sind die Ergebnisse zur Zeit bis zum ersten Erreichen des PASI 75 bzw. PASI 90 während der Studienlaufzeit innerhalb von 52 Wochen dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Überlebenszeitanalysen finden sich in Anhang A.

Tabelle 10: Ergebnisse zum PASI 75 und PASI 90 (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
CAIN 457A2317					
Morbidität					
Response (PASI 75) ^c	163	136 (83,4)	148	100 (67,6)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,001 ^b
Response (PASI 90) ^c	163	110 (67,5)	148	78 (52,7)	1,28 [1,06; 1,54]; 0,008 ^b
a: Ergebnisse der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen. b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) c: Verbesserung des PASI-Scores um mindestens 75 %, bzw. 90 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52 FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 11: Ergebnisse (Endpunkt PASI, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen der Response / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen der Response / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	
CAIN 457A2317					
Response (PASI 75) ^d	164	k.A. 96,79 (1,45)	149	k.A. 95,24 (1,88)	1,39 [1,11; 1,76]; 0,005
Response (PASI 90) ^d	164	k.A. 89,93 (2,46)	149	k.A. 88,00 (2,77)	1,46 [1,14; 1,86]; 0,002
a: Ergebnisse der FAS Population b: Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52; gibt den kumulativen Anteil der Patienten wieder, die im Studienverlauf eine Response erreicht hatten c: Cox-Regression mit Behandlung, adjustiert für den PASI-Score zu Studienbeginn und nach Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) d: Operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 75 %, bzw. 90 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus					

Mögliche Auswirkungen der Ergebnisse auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für beide Schwellenwerte (PASI 75 bzw. PASI 90) zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response als auch hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen der Response ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.

Die Ergebnisse zur Response (PASI 75 und PASI 90) stimmen im Wesentlichen mit denen zur Remission (PASI 100) (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4) überein, insbesondere hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Response bzw. Remission. Hier zeigte sich bei Betrachtung des Zeitraums bis zur Woche 52 für alle 3 Schwellenwerte (PASI 75, PASI 90 bzw. PASI 100) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Die oberen Grenzen des 95 %-KI lagen (bei umgekehrter Effektrichtung) mit ca. 0,90, 0,88 bzw. 0,88 für die Schwellenwerte PASI 75, PASI 90 bzw. PASI 100 nahe beieinander. Daran ist zu erkennen, dass sich die Ergebnisse auch hinsichtlich des Ausmaßes nicht wesentlich unterscheiden, die Effektstärke für den PASI 75 ist, im Gegensatz zum PASI 100, möglicherweise sogar nur geringfügig. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 eine Response hatten, ist darüber hinaus der Effekt sowohl für den PASI 75 als auch den PASI 90 geringfügig (obere Grenze des 95 %-KI bei umgekehrter Effektrichtung 0,93 [PASI 75] bzw. 0,94 [PASI 90]). Die Ausführungen in Abschnitt 2.2.3

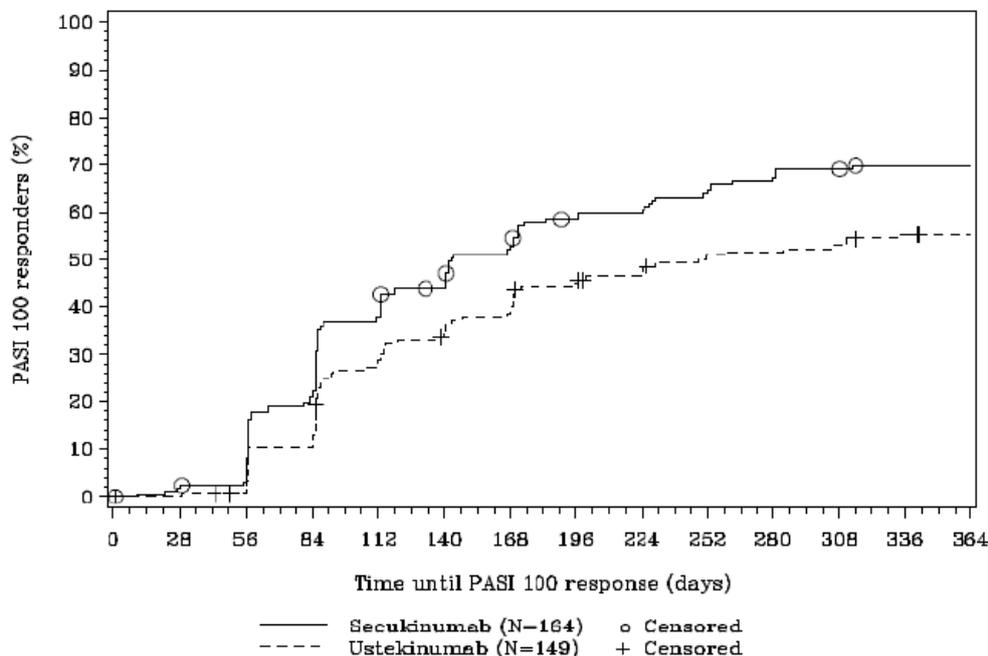
zur Dauerhaftigkeit der Remission gilt für die Endpunkte zur Response (PASI 75 und PASI 90) zudem im gleichen Maße.

Insgesamt ergibt sich in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die zusätzliche Betrachtung der Endpunkte PASI 75 und PASI 90 keine zusätzliche Information in Bezug auf Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab bei 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.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-20 [online]. 28.08.2015 [Zugriff: 03.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 322). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 322: Secukinumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-20. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.05.2015 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-862/2015-05-29_Modul4A_Secukinumab.pdf.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Anhang A– Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)



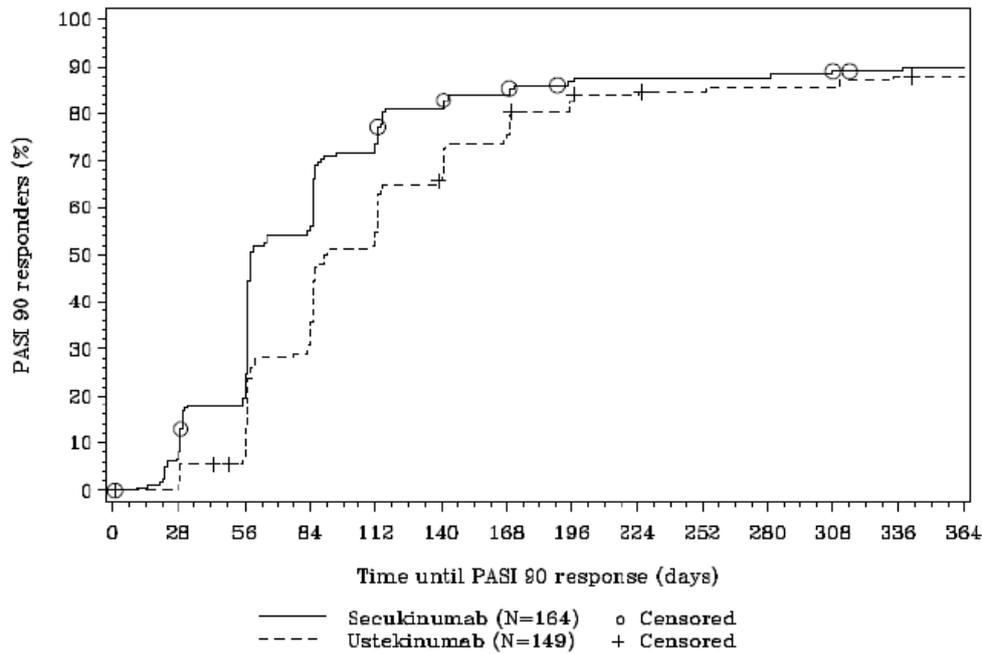
Patients at risk (Secukinumab/Ustekinumab): Day 0: 164/149, Day 28: 159/148, Day 56: 149/141, Day 84: 126/127, Day 112: 101/103, Day 140: 89/94, Day 168: 74/86, Day 196: 63/77, Day 224: 60/70, Day 252: 54/66, Day 280: 50/65, Day 308: 46/63, Day 336: 44/59, Day 364: 44/57

Logrank test: p-value = 0,007 **
 **: p < 0,05; *: p < 0,1

Censoring occurs one day after the last regular visit. Discontinued patients are censored at day of discontinuation. Patients without any response assessment are censored at day 1

Analysis population: A2317 FAS subpopulation B (Patients with ((PASI > 10 or BSA > 10) and DL-QI > 10) and lack of efficacy or lack of tolerability or contraindication to at least 1 conventional systemic psoriasis treatment)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 100 Remission – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab



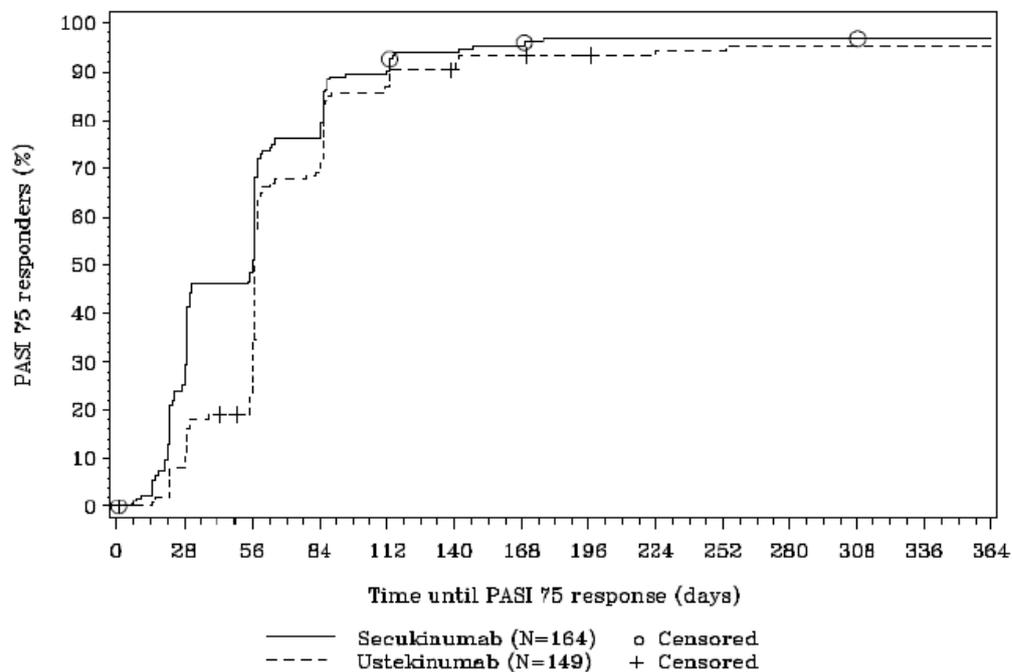
Patients at risk (Secukinumab/Ustekinumab): Day 0: 164/149, Day 28: 150/146, Day 56: 122/126, Day 84: 71/94, Day 112: 43/66, Day 140: 30/47, Day 168: 24/35, Day 196: 18/24, Day 224: 17/21, Day 252: 17/19, Day 280: 17/18, Day 308: 14/18, Day 336: 13/15, Day 364: 12/14

Logrank test: p-value = 0,003 **
 **: p < 0,05; *: p < 0,1

Censoring occurs one day after the last regular visit. Discontinued patients are censored at day of discontinuation. Patients without any response assessment are censored at day 1

Analysis population: A2317 FAS subpopulation B (Patients with ((PASI > 10 or BSA > 10) and DL-QI > 10) and lack of efficacy or lack of tolerability or contraindication to at least 1 conventional systemic psoriasis treatment)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 90 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab



Patients at risk (Secukinumab/Ustekinumab): Day 0: 164/149, Day 28: 115/132, Day 56: 80/95, Day 84: 33/41, Day 112: 16/19, Day 140: 9/13, Day 168: 7/9, Day 196: 4/8, Day 224: 4/6, Day 252: 4/6, Day 280: 4/5, Day 308: 3/5, Day 336: 3/5, Day 364: 3/5

Logrank test: p-value = 0,008 **
 **: p < 0,05; *: p < 0,1

Censoring occurs one day after the last regular visit. Discontinued patients are censored at day of discontinuation. Patients without any response assessment are censored at day 1

Analysis population: A2317 FAS subpopulation B (Patients with ((PASI > 10 or BSA > 10) and DL-QI > 10) and lack of efficacy or lack of tolerability or contraindication to at least 1 conventional systemic psoriasis treatment)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 75 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab