



Secukinumab (Neubewertung aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Beschluss vom: 18. Februar 2021

gültig bis: unbefristet

In Kraft getreten am: 18. Februar 2021

BAnz AT 08.04.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

9. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Adalimumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑↑	Vorteil in der Hautsymptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im psychischen Summenscore des SF-36
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-80) und dem Addendum (A21-01) sofern nicht anders indiziert.

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie EXCEED: RCT, Vergleich von Secukinumab vs. Adalimumab jeweils in der Monotherapie; Ergebnisse zu Woche 52

Mortalität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	110	0 (0)	101	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
minimale Krankheitsaktivität (MDA) ^c	110	51,0 (46,6)	101	39,9 (39,5)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,325
sehr geringe Krankheitsaktivität (VLDA, <i>ergänzend dargestellt</i>) ^c	110	16,3 (14,8)	101	15,9 (15,7)	0,94 [0,49; 1,80]; 0,855
Hautsymptomatik					
PASI 100	110	43,8 (39,8)	101	24,5 (24,3)	1,64 [1,08; 2,50]; 0,021
PASI 90	110	78,0 (70,9)	101	45,9 (45,4)	1,56 [1,21; 2,01]; < 0,001
PASI 75	110	98,4 (89,5)	101	67,4 (66,7)	1,34 [1,14; 1,57]; < 0,001
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte; $\pm 15\%$ der Skalenspannweite) ²	110	57,8 (52,6)	101	50,8 (50,3)	1,05 [0,80; 1,37]; < 0,749
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte) ²	110	67,60 (61,45)	101	62,99 (62,37)	0,99 [0,79; 1,23]; < 0,896
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS,	110	58,8 (53,5)	101	60,2 (59,6)	0,90 [0,70; 1,15]; 0,388

² Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier beide Auswertungen abgebildet.

Verbesserung um ≥ 15 mm; ± 15 % der Skalenspannweite)					
Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS, Verbesserung um ≥ 15 mm; ± 15 % der Skalenspannweite)	110	74,5 (67,8)	101	71,4 (70,6)	0,96 [0,79; 1,16]; 0,671
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS, Verbesserung um ≥ 15 mm; ± 15 % der Skalenspannweite)	110	87,9 (79,9)	101	78,2 (77,4)	1,03 [0,89; 1,20]; 0,671
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte; ± 15 % der Skalenspannweite) ²	110	55,9 (50,8)	101	44,5 (44,1)	1,15 [0,86; 1,55]; 0,351
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 4 Punkte) ²	110	72,5 (65,9)	101	61,5 (60,9)	1,08 [0,87; 1,34]; 0,469

Endpunkt	Secukinumab			Adalimumab			Secukinumab vs. Adalimumab
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^e (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^e (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Enthesitis (LEI) ^f	110	1,31 (1,49)	-1,14 (0,09)	100	2,00 (1,93)	-1,21 (0,10)	0,07 [-0,21; 0,35]; 0,620
Daktylitis (LDI) ^f	110	17,64 (49,52)	-19,72 (0,51)	100	19,62 (58,36)	-18,88 (0,56)	-0,85 [-2,34; 0,65]; 0,267
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^{f,g}	110	17,40 (9,96)	-14,92 (0,51)	100	19,70 (12,54)	-14,48 (0,56)	-0,44 [-1,94; 1,06]; 0,564
Anzahl geschwollener Gelenke ^{f,g}	110	9,27 (6,53)	-8,77 (0,24)	100	10,69 (8,16)	-8,60 (0,26)	-0,17 [-0,87; 0,52]; 0,621

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
SF-36					
<i>Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite²</i>					
psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte)	110	46,1 (41,9)	101	28,8 (28,5)	1,47 [0,99; 2,19]; 0,055
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte)	110	42,8 (39,0)	101	37,9 (37,5)	1,04 [0,73; 1,49]; 0,834
<i>Verbesserung um ≥ 5 Punkte²</i>					
psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	110	68,5 (62,3)	101	45,3 (44,9)	1,39 [1,06; 1,83]; 0,018
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	110	66,9 (60,8)	101	62,1 (61,5)	0,99 [0,79; 1,24]; 0,929

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
DLQI (0 oder 1)	110	56,2 ^b (51,1)	101	40,3 ^b (39,9)	1,28 [0,94; 1,75]; 0,118 ^c

Nebenwirkungen

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (<i>ergänzend dargestellt</i>)	110	74 (67,3)	101	71 (70,3)	-
SUEs	110	7 (6,4)	101	7 (6,9)	0,92 [0,33; 2,53]; 0,869
Abbruch wegen UEs ^h	110	1 (0,9)	101	3 (3,0)	0,31 [0,03; 2,90]; 0,302
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	110	62 (56,4)	101	48 (47,5)	1,19 [0,91; 1,54]; 0,203

- a Aufgrund der multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Anzahl von Patienten mit Ereignis.
- b Kombinierung von RR, 95 %-KI und p-Wert jeweils über alle Imputationsdatensätze hinweg mittels der Regel von Rubin.
- c Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien, für die Einstufung als VLDA-Responder 7 der 7 Kriterien erfüllt sein: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken ≤ 1 ; Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken ≤ 1 ; PASI-Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; Schmerz (VAS) ≤ 15 mm; patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS) ≤ 20 mm; HAQ-DI-Score (körperlicher Funktionsstatus) $\leq 0,5$; LEI-Score (Enthesitis) ≤ 1
- d Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- e MMRM-Auswertung der ITT-Population mit den Variablen Behandlungsarm, Visite, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Interaktionsterm Behandlungsarm und Visite sowie Interaktionsterm Wert zu Studienbeginn und Visite.
- f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik; negative Effekte (Secukinumab minus Adalimumab) bedeuten einen Vorteil für Secukinumab.
- g Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken.
- h Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer korrigierte Daten übermittelt. Demnach ergibt sich für Patienten im Adalimumab-Arm 1 zusätzliches Ereignis, das zum Behandlungsabbruch führte. Ob sich dadurch die Gesamtrate der UEs, die zum Behandlungsabbruch führen, ändert, geht aus der Stellungnahme nicht hervor.

Verwendete Abkürzungen:

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Dactylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF 36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VLDA: Very low Disease Activity

- a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 20.100 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 9.000 Patienten

11. 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: 9. Dezember 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Fachärzte erfolgen.

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

12. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 180,64 € 11.690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 180,64 € 19.988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 180,64 € 17.065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 180,64 € 21.155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € 180,64 € 16.864,53 €
Ixekizumab	18.087,16 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.326,37 € 74,24 € 21.400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 180,64 € 11.690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 180,64 € 19.988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 180,64 € 17.065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 180,64 € 21.155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € 180,64 € 16.864,53 €
Ixekizumab	18.087,16 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.326,37 € 74,24 € 21.400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €