

Secukinumab

Beschluss vom: 27. November 2015 / 17. August 2017 gültig bis: unbefristet
In Kraft getreten am: 27. November 2015 / 17. August 2017
BAnz AT 29.12.2015 B4 / BAnz AT 12.09.2017 B2

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Patientenpopulation A

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

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie
(Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB²-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

¹ IQWiG-Abschlussbericht zur Balneophototherapie 2006

² Schmalband-UVB (311 nm)

Ergebnisse der Studie PRIME (CAIN457ADE06) nach Endpunkten:

Endpunktkategorie	Secukinumab			Fumarsäureester			Secukinumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
PRIME							
Mortalität							
Es traten keine Todesfälle auf.							
Morbidität							
PASI							
Remission (PASI 100)	105	5,55 [3,71; n. e.] 47,59 (45,32) ^{b)}		95	n. e. 6,08 (6,40) ^{b)}		25,65 [6,17; 106,66] < 0,001
Response (PASI 90)	105	1,97 [1,87; 2,46] 80,29 (76,47) ^{b)}		95	5,82 [5,59; n. e.] 29,04 (30,57) ^{b)}		9,75 [5,08; 18,72] < 0,001
Response (PASI 75)	105	1,35 [0,99; 1,41] 96,64 (92,04) ^{b)}		95	4,63 [4,07; 5,68] 45,38 (47,77) ^{b)}		9,84 [5,51; 17,57] < 0,001
	N ^{c)}	Patienten mit Ereignis ^{d)} n (%)		N ^{c)}	Patienten mit Ereignis ^{d)} n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik Nagelbefall							
NAPSI 100	56	12,06 (21,54)		49	1,75 (3,57)		6,73 [0,96; 47,16]; 0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
DLQI (0 oder 1)	105	2,33 [1,87; 2,79] 75,26 (71,68) ^{e)}		95	5,68 [5,55; n. e.] 33,34 (35,09) ^{e)}		4,49 [2,69; 7,47] < 0,001
	N ^{f)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^{g)} (SE)	N ^{f)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^{g)} (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^{g)}
SF-36							
PCS	105	48,23 (8,22)	6,13 (0,74)	95	48,03 (9,12)	5,13 (1,02)	1,01 [-1,13; 3,14] 0,355
MCS	105	39,98 (11,98)	11,56 (0,95)	95	40,69 (11,31)	9,31 (1,25)	2,24 [-0,35; 4,84] 0,090

Endpunktkategorie	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
Nebenwirkungen					
UE (ergänzende Darstellung)	105	0,76 [0,43; 1,25] 88 (83,81)	95	0,33 [0,20; 0,46] 90 (94,74)	-
SUE	105	n. e. 4 (3,81)	95	n. e. 4 (4,21)	1,22 [0,26; 5,62] 0,802
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	2,83 [1,68; 5,09] 66 (62,86)	95	2,86 [2,53; 4,37] 51 (53,68)	1,11 [0,74; 1,67] 0,610
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	n. e. 6 (5,71)	95	n. e. 35 (36,84)	0,11 [0,05; 0,26] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	n. e. 23 (21,90)	95	0,79 [0,62; 1,28] 81 (85,26)	0,09 [0,05; 0,17] < 0,001
Hitzegefühl	105	n. e. 1 (0,95)	95	n. e. 34 (35,79)	0,02 [0,00; 0,16] < 0,001
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UE	105	2 (1,90)	95	38 (40,00)	0,05 [0,01; 0,19] < 0,001 ^{h)}

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

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

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

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

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

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

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

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

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Component Summary Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary Score; RR: relatives Risiko;

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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 B 1) Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientenpopulation B 2) Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten

Ergebnisse für Patientenpopulation B³:

Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ⁴
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

³ 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)

⁴ Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al; 1994]).

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab
	N	Werte Studien-beginn MW (SE)	Änderung Woche 52 ⁵ MW ⁶ (SE)	N	Werte Studien-beginn MW (SE)	Änderung Woche 52 ⁵ MW ⁶ (SE)	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] ⁷
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] ⁷
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
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] ⁷
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] ⁷
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] ⁷
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] ⁷

⁵ Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0-10.

⁶ Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um die LOCF-Auswertung der FAS-Population.

⁷ 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 ⁸ % (SE) ⁹	N	Kaplan- Meier- Schätzer ⁸ % (SE) ⁹	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 Therapie in Frage kommen:

ca. 19.800 -137.300 Patienten

- 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
ca. 27.000 – 80.800

⁸ Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52.

⁹ Cox-Regression mit Behandlung, adjustiert für den PASI-Score zu Studienbeginn und nach Gewicht ($\leq 100\text{kg}$, $>100\text{kg}$)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx® (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2017):

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

Bei Patienten, die 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 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 B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP	26 FP
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS

Verwendete Abkürzung: Fertipgen [FP] / Durchstechflaschen [DF] / Fertigspritze [FS]

Kosten:

Kosten der Arzneimittel für Patientenpopulation B:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Secukinumab	5.682,88 €	5.359,83 € [1,77 € ¹⁰ , 321,28 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 € ¹⁰ , 295,49 € ¹¹]
Infliximab	3.506,19 €	3.335,59 € [1,77 € ¹⁰ , 168,83 € ¹¹]
Ustekinumab	5.021,41 €	4.736,14 € [1,77 € ¹⁰ , 283,50 € ¹¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Patientenpopulation B:

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) ¹²	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹³	1	89,50 €	89,50 €

¹⁰ Rabatt nach §130

¹¹ Rabatt nach §130a

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

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

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

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

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

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Secukinumab	21.439,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	17.345,07 – 21.381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	69,40 – 164,40 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung¹⁴

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 €

¹⁴ 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.