

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>)*

Almirall Hermal GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen .....   | 6        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....  | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 9        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....   | 11       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....   | 14       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... | 21       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....  | 25       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 29       |

## Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....   | 6            |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....  | 6            |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 6            |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 7            |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 9            |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 10           |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 11           |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 18           |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 23           |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24           |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....   | 25           |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....  | 25           |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                          | 26           |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....                  | 26           |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 27           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                            |
|------------------|---|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code    |
| BSA              | <i>Body Surface Area</i>                    |
| DLQI             | <i>Dermatology Life Quality Index</i>       |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                 |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung             |
| IL               | Interleukin                                 |
| JCV              | John-Cunningham-Virus                       |
| KI               | Konfidenzintervall                          |
| PASI             | <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>    |
| PBI              | <i>Patient Benefit Index</i>                |
| PGA              | <i>Physician's Global Assessment</i>        |
| PML              | Progressive multifokale Leukenzephalopathie |
| PUVA             | Psoralen + UV-A (Photochemotherapie)        |
| RCT              | <i>Randomized Controlled Trial</i>          |
| RR               | <i>Risk Ratio</i>                           |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                            |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis      |
| Th1              | Typ1-T-Helferzellen                         |
| Th2              | Typ2-T-Helferzellen                         |
| Th17             | Typ17-T-Helferzellen                        |
| TNF- $\alpha$    | Tumornekrosefaktor alpha                    |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                      |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |                                  |
|--|----------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Almirall Hermal GmbH             |
| <b>Anschrift:</b>                              | Scholtzstraße 3<br>21465 Reinbek |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| <b>Name:</b>     | Dr. Silvia Sickold               |
| <b>Position:</b> | Head of Market Access            |
| <b>Adresse:</b>  | Scholtzstraße 3<br>21465 Reinbek |
| <b>Telefon:</b>  | 0 40 / 72 70 4 -250              |
| <b>Fax:</b>      | 0 40 / 72 70 4 -226              |
| <b>E-Mail:</b>   | silvia.sickold@almirall.com      |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Almirall, S.A.   |
| <b>Anschrift:</b>                              | Ronda General Mitre, 151<br>08022 Barcelona<br>Spanien |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | Dimethylfumarat       |
| <b>Handelsname:</b> | Skilarence®           |
| <b>ATC-Code:</b>    | noch nicht zugewiesen |

Almirall Hermal weist auf seine im Beratungsverfahren gem. § 8 Abs. 1 AM-NutzenVO dargelegte Position hin, dass es sich bei dem Wirkstoff Dimethylfumarat um einen bekannten Wirkstoff handelt, der nicht der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V unterliegt. Almirall Hermal hält an dieser Position ausdrücklich fest. Die Einreichung des Dossiers erfolgt daher unter dem Vorbehalt einer abschließenden Klärung der Dossierpflicht für das Arzneimittel Skilarence® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat.

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Dimethylfumarat (Skilarence®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, zugelassen.

Die Psoriasis vulgaris oder Plaque-Psoriasis stellt eine chronisch-entzündliche System-Erkrankung dar, die vorwiegend mit einer Beteiligung der Haut (erythemat-squamöse Plaques) und mitunter auch der Gelenke (Psoriasis-Arthritis) einhergeht. Primär wird die Pathogenese der Psoriasis vulgaris durch das angeborene Immunsystem initiiert und mündet in einer adaptiven Immunantwort. Verschiedene Zelltypen, wie dendritische Zellen, T-Zellen und Keratinozyten, sind an den pathologischen Prozessen der Psoriasis beteiligt, und für eine Reihe von pro-inflammatorischen Zytokinen, unter anderem TNF- $\alpha$ , IL-17 und IL-23, wurde eine zentrale Rolle für das Krankheitsgeschehen belegt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die entzündungshemmende und immunmodulatorische Wirkung von Dimethylfumarat und seines Metaboliten Monomethylfumarat ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Verschiedene Untersuchungen zeigen jedoch, dass Dimethylfumarat den pathologischen Mechanismen der Psoriasis vulgaris insbesondere durch die Beeinflussung des intrazellulären Glutathionsystems entgegen wirkt. So hemmt Dimethylfumarat die Differenzierung von Th1- und Th17-Zellen, beeinträchtigt die Lymphozyten-Migration und wirkt dem Th1-Th2-Ungleichgewicht entgegen.

Bei Patienten mit Psoriasis vulgaris zeigt sich unter Dimethylfumarat eine deutliche Verbesserung des Hautbildes mit einer Verringerung der Rötung und Schuppung der Haut und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Skilarence<sup>®</sup> weist mit Dimethylfumarat die gleiche Wirkkomponente wie das bereits 1994 zugelassene Fumarsäureester-haltige Präparat Fumaderm<sup>®</sup> auf; es wird somit auf ein bestehendes, langjährig erfolgreiches Wirkprinzip zurückgegriffen. Skilarence<sup>®</sup> ist eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das das entscheidende Fumarsäureesterderivat (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>  | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> | <b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b> |
|--|--------------------------------------|---|
| Skilarence wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. | 23.06.2017                           | A                                       |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.   |                                      |   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b> | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>1</sup>   | -  |

---

<sup>1</sup> Die Arzneimittel Skilarence<sup>®</sup> und Tecfidera<sup>®</sup> weisen zwar mit Dimethylfumarat die gleiche wirksame Komponente auf, sind aber unterschiedliche Arzneimittel mit eigenständigen Zulassungen. Das Anwendungsgebiet des 2014 von Biogen Idec zugelassenen Arzneimittels Tecfidera<sup>®</sup> lautet: „Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).“

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |   | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie  |
|---|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung   |  |
| A   | <p>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet A:</u><br/>                     Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen, Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fumarsäureester</b> oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA<sup>2</sup> oder Secukinumab</li> </ul> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.<sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept<sup>4</sup> oder Secukinumab</li> </ul> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |  |

<sup>2</sup> Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte PUVA-Erhaltungstherapie nicht angezeigt

<sup>3</sup> Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Methotrexat, Ciclosporin und Methoxsalen nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind und Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert ist.

<sup>4</sup> Aus Sicht von Almirall erfüllt Etanercept die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund wird Etanercept im vorliegenden Dossier – abweichend von der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch – als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und die Kosten für Etanercept werden dargestellt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 25.08.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-135) wurde eine Änderung der in den vorhergehenden Verfahren festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den G-BA festgelegt:

*Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat (Skilarence®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris,*

*a) die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:*

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

*Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.*

*b) die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen, Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:*

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab*

*Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.*

Der Festlegung des G-BA folgt Almirall Hermal bedingt und weist auf folgende Aspekte hin, die Änderungen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Folge haben:

### ***Berücksichtigung der PUVA***

Aus Sicht von Almirall Hermal handelt es sich bei der oralen PUVA um eine Behandlungsmethode. Die orale PUVA ist somit für Patienten im Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat, die „eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen“, nicht als zweckmäßige Therapie anzusehen.

Des Weiteren ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung in Deutschland kein Fertigarzneimittel mit dem Psoralen Methoxsalen verfügbar.<sup>5</sup>

Zudem werden die UV-Phototherapie und Photochemotherapie in den deutschen Leitlinien aufgrund der verschiedenen Nebenwirkungen bzw. noch nicht abschließend geklärter Risiken nicht als Dauertherapie empfohlen. Für die Erhaltungstherapie ist die Phototherapie als nicht indiziert anzusehen. Aus diesem Grund wurde die Fußnote „Nach Erreichen der

---

<sup>5</sup> Alle verfügbaren Packungen von Methoxsalen (Meladinine®) wurden zum 15.09.2017 außer Vertriebs gesetzt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte PUVA-Erhaltungstherapie nicht angezeigt*“ als Hinweis eingefügt.

***Konkretisierung der Aussage „Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen“***

Trotz einer „oder“-Verknüpfung der Therapiealternativen innerhalb der zVT sind Ciclosporin, Methotrexat und das Psoralen Methoxsalen nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten (schwere, schwerste bzw. schwere therapierefraktäre Fälle) geeignet (vgl. die Ausführungen oben). Zudem sollte Ciclosporin nicht als Langzeittherapie eingesetzt werden. Aus diesen Gründen wurde die Angabe des G-BA *„die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen“* konkretisiert. Es wurde die Fußnote *„Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Methotrexat, Ciclosporin und Methoxsalen nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind und Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert ist.“* als Hinweis eingefügt.

***Berücksichtigung von Etanercept***

Nach Auffassung von Almirall Hermal ist auch der Wirkstoff Etanercept in die zVT der Teilpopulation B mit aufzunehmen. Die aktuellen europäischen und deutschen Leitlinien nehmen kein Ranking der Biologika vor, daher ist Etanercept neben den anderen Biologika als gleichwertige Therapieoption anzusehen. Zudem lässt sich weder aus der für Deutschland relevanten Evidenz noch aus der deutschen Versorgungssituation ein Ausschluss von Etanercept aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründen. Aus diesen Gründen wurde Etanercept als weiterer Wirkstoff in die zVT für Teilpopulation B mit aufgenommen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Bei der zulassungsrelevanten Studie BRIDGE handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, die Dimethylfumarat gegen Fumaderm<sup>®</sup>/Fumaderm<sup>®</sup> initial (Fumaderm)<sup>6</sup> bezüglich Nicht-Unterlegenheit und gegen Placebo bezüglich Überlegenheit untersucht. Aufgrund der identischen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat sowie der vergleichbaren Dosierung wie in Fumaderm wurde der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit als Studienziel gewählt.

Die Ergebnisse der Studie BRIDGE zeigen, dass Dimethylfumarat und Fumaderm in der Wirksamkeit bezüglich einer Verringerung der Morbidität und einer Verbesserung der Lebensqualität sowie im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar sind.

Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat sind jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen.

### **Morbidität**

In der Studie BRIDGE konnte unter der Behandlung mit Dimethylfumarat eine deutliche Verbesserung der Psoriasis-Symptomatik gegenüber Placebo erreicht werden. Gegenüber Fumaderm zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Dimethylfumarat, es gab keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

### *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

In allen dargestellten Analysen zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo, sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen, als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2

---

<sup>6</sup> In der Studie BRIDGE wurde das Arzneimittel Fumaderm<sup>®</sup> / Fumaderm<sup>®</sup> initial mit den Bestandteilen Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz (kurz: Fumarsäureester) als Komparator von Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) verwendet. Im Folgenden wird die Kurzform „Fumaderm“ für die Bezeichnung des Komparators Fumaderm<sup>®</sup> / Fumaderm<sup>®</sup> initial verwendet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Monaten. Das RR für eine PASI 75 Response unter Dimethylfumarat betrug 2,45 (95 % KI [1,59; 3,78]; p-Wert <0,0001) gegenüber Placebo. Ein weiterer primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm bezüglich des PASI 75. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde 15 %<sup>7</sup> gewählt. Das Testergebnis war statistisch signifikant (p = 0,0003). Bezüglich des PASI 75 ist somit Dimethylfumarat Fumaderm nicht unterlegen. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PASI 75 ausgegangen werden.

*Physician's Global Assessment (PGA)*

In allen dargestellten Analysen zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten. Das RR für das Erreichen eines PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) nach 16 Wochen betrug 2,54 (95 % KI [1,58; 4,09]; p-Wert < 0,001) für den Vergleich Dimethylfumarat vs. Placebo. Der Behandlungsunterschied für das Erreichen der Remission (erscheinungsfrei, PGA 0) nach 16 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 8,34 [1,12; 62,0] 0,0191).

Im Vergleich zu Fumaderm war unter Dimethylfumarat der Anteil der Patienten in Remission (PGA 0) oder mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) vergleichbar. Die Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm wurde bezüglich des PGA 0/1 getestet. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde 15 % gewählt. Das Ergebnis war statistisch signifikant (p = 0,0007). Damit wurde gezeigt, dass Dimethylfumarat bezüglich des PGA 0/1 Fumaderm nicht unterlegen ist. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PGA 0/1 ausgegangen werden.

*Vollständiger Behandlungserfolg*

In der Studie BRIDGE wurde als weiterer Endpunkt der Parameter „vollständiger Behandlungserfolg“ – operationalisiert als Erreichen des PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) oder PASI 90 – definiert. Es konnte eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen (RR [95 % KI] p-Wert: 2,57 [1,60; 4,13] <0,0001) als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten gezeigt werden. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm war nicht signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

---

<sup>7</sup> Die a priori definierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 15 % bezüglich des PASI 75 wurde während des Zulassungsprozesses mit der EMA abgestimmt.

### *Body Surface Area (BSA)*

Als weiterer Endpunkt wurde der Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA) bestimmt. Es wurde eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Behandlungsdifferenz von 6,89 % war statistisch signifikant (95 % KI [-8,96; -4,82]; p-Wert < 0,0001). Die mittlere Reduktion des BSA unter Fumaderm war mit dem Behandlungseffekt von Dimethylfumarat vergleichbar, es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Studie BRIDGE konnte unter der Behandlung mit Dimethylfumarat eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo erreicht werden. Gegenüber Fumaderm zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

Sowohl bezüglich der mittleren Änderung des DLQI-Scores als auch des Anteils der DLQI 0/1-Responder zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen. Insgesamt haben 36,0 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten einen DLQI von 0 oder 1 erreicht, während es unter Placebo nur 15,3 % waren. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 2,36 [1,49; 3,72] 0,0001).

Im Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumaderm zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede bezüglich einer Verbesserung im DLQI, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

### *Patient Benefit Index (PBI)*

Der Patient Benefit Index (PBI) dient der Erfassung Patienten-definierter Therapieziele und -nutzen – insbesondere im Verlauf einer Behandlung.

Unter Dimethylfumarat wurde im Mittel ein PBI von 2,11 erreicht. Im Vergleich zu Placebo konnte eine signifikante Behandlungsdifferenz von 0,84 (95 % KI [0,57; 1,10]; p-Wert <0,0001) nachgewiesen werden. Der unter Fumaderm erreichte PBI ist mit 2,12 nahezu identisch zum PBI unter Dimethylfumarat, es zeigte sich somit kein signifikanter Behandlungsunterschied, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

In der Responderanalyse bezüglich eines PBI von mindestens 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Placebo (RR [95 % KI] p-Wert: 1,53 [1,23; 1,91] <0,0001). Unter Fumaderm war der Anteil der Patienten mit einem  $PBI \geq 1$  vergleichbar zum Ergebnis der Patienten mit Dimethylfumarat.

### ***Sicherheit***

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei 84,6 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten auf. Unter Fumaderm war der Anteil mit 84,8 % vergleichbar. Unter Placebo wiesen 60,6 %

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patienten mindestens ein UE auf. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Placebo war statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 1,40 [1,21; 1,61] < 0,0001).

Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen (3,2 % unter Dimethylfumarat, 3,6 % unter Placebo und 3,9 % unter Fumaderm). Lediglich ein SUE mit Todesfolge ist im Rahmen der Studie BRIDGE unter einer Fumaderm-Therapie aufgetreten, dieses stand aber nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Etwa 24 % der Patienten unter Dimethylfumarat und Fumaderm haben die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Unter Placebo war der Anteil mit etwa 6 % der Patienten geringer.

Am häufigsten wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes als UE dokumentiert; davon ist Diarrhoe am häufigsten aufgetreten. Weiterhin sind Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen sowie Gefäßerkrankungen berichtet worden. Bei etwa 10 % der Patienten unter Dimethylfumarat bzw. unter Fumaderm wurde eine Lymphopenie dokumentiert. Weiterhin traten Erkrankungen des Nervensystems, Untersuchungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm konnten keine wesentlichen Unterschiede nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann somit ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Dimethylfumarat und Fumaderm angenommen werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |  | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|--|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung  |   |
| A  | Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris  | nein  |
|  | <u>Teilanwendungsgebiet A:</u><br>Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen<br><br><u>Teilanwendungsgebiet B:</u><br>Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen, Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt | nein  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“. |  |   |

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Studienziel der zulassungsrelevanten Studie BRIDGE war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Skilarence<sup>®</sup> im Vergleich zu Fumaderm<sup>®</sup> / Fumaderm<sup>®</sup> initial. Skilarence<sup>®</sup> beinhaltet mit Dimethylfumarat die gleiche Hauptwirkkomponente wie das bereits 1994 zugelassene Dimethylfumarat-haltige Präparat Fumaderm<sup>®</sup> / Fumaderm<sup>®</sup> initial. Naturgemäß ist ein Nicht-Unterlegenheits-Design nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen abzubilden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Daneben erfüllt die Studie BRIDGE mit einer aktiven Behandlungsphase von 16 Wochen nicht die Anforderungen des G-BA, der als Mindeststudiendauer 24 Wochen festlegte. Aufgrund dieses formalen Kriteriums ist die Studie für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat nicht geeignet.

Somit stehen keine geeigneten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat zur Verfügung, um einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen.

**Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen**

Die Studie BRIDGE wird im vorliegenden Dossier für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit (Nutzen) von Dimethylfumarat herangezogen.

Für Dimethylfumarat wurde die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Fumaderm im primären Endpunkt PASI 75 confirmatorisch nachgewiesen. Bezüglich aller weiteren erhobenen Endpunkte zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Fumaderm und Dimethylfumarat, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Dimethylfumarat erwies sich gegenüber Placebo bei der Untersuchung patientenrelevanter Endpunkte wie Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität als signifikant überlegen. Insbesondere führte Dimethylfumarat zu einer deutlichen Verminderung der Krankheitslast durch eine ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung von Symptomen, die mit der Erkrankung der Psoriasis vulgaris verbunden sind. Die Linderung der Erkrankung äußerte sich auch in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität in klinisch relevantem Ausmaß. Das Nebenwirkungspotential von Dimethylfumarat war mit dem von Fumaderm vergleichbar.

Zusammenfassend erwiesen sich sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit von Dimethylfumarat mit Fumaderm vergleichbar. Zu dieser Einschätzung kommen auch die Zulassungsbehörden und gehen darüber hinaus auch von einer vergleichbaren Langzeitwirksamkeit und –sicherheit aus: *„Aktuell liegen keine Daten zur Langzeitwirksamkeit von Skilarence vor. In den pharmakokinetischen und klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass die systemische Exposition, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Skilarence mit dem aktiven Dimethylfumarat-haltigen Vergleichs Arzneimittel vergleichbar waren. Daher kann erwartet werden, dass auch die Langzeitwirksamkeit von Skilarence mit Dimethylfumarat-haltigen Produkten vergleichbar ist. Die Erhaltung der Langzeitwirksamkeit ist für andere Dimethylfumarat-haltige Produkte gut beschrieben. Daher ist davon auszugehen, dass der mit Skilarence beobachtete Behandlungsnutzen nach 16 Wochen bei Patienten erhalten bleibt, die langfristig – mindestens 24 Monate – behandelt werden“*.

Skilarence® stellt eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie dar. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält. Im Rahmen der Entwicklung von Dimethylfumarat (Skilarence®) wurden mit der Studie BRIDGE aktuelle, vergleichende Daten zu Fumarsäureester-Gemischen (Fumaderm®) erhoben. Dies erfolgte auf Basis methodisch hochwertiger RCT (Evidenzstufe Ib), die bis dato nicht

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

verfügbar waren. Diese Weiterentwicklung ist jedoch nicht mit höheren Kosten für das deutsche Gesundheitssystem verbunden; Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) stellt im Vergleich zu Fumaderm<sup>®</sup> eine wirtschaftlichere Behandlungsalternative dar<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Stand: 27.09.2017

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Dimethylfumarat sind Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. Gemäß G-BA wird zwischen folgenden Teilanwendungsgebieten unterschieden:

- A. Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen (d.h. Patienten ohne bisherige systemische Therapie).
- B. Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen, Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Psoriasis vulgaris stellt eine chronische Erkrankung dar, die derzeit nicht heilbar ist. Die Psoriasis vulgaris wurde von der Weltgesundheitsorganisation als schwerwiegende Erkrankung eingestuft, deren Therapie in den länderspezifischen Gesundheitsinstitutionen verbessert werden sollte.

Besonders die mittelschwere bis schwere Verlaufsform der Psoriasis sowie die häufig zusätzlich bestehende Komorbidität erfordern eine intensive Betreuung der betroffenen Patienten und ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das primäre Ziel jeder Therapieoption ist die möglichst vollständige und dauerhafte Freiheit von Hautsymptomen. Zusätzlich soll eine Absenkung der gesamten systemischen Entzündungsaktivität der Psoriasis erreicht werden. Eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert ist als relevantes Therapieziel anerkannt. Diese deutliche Symptombesserung sollte in der Regel auch mit einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität einhergehen.

Trotz der zunehmenden Anzahl zur Verfügung stehender systemischer Therapieoptionen bestand für lange Zeit ein nicht akzeptables Maß der Unterversorgung der Patienten mit Psoriasis. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Programme durch Dermatologen und die nationalen Fachgesellschaften etabliert, um eine Verbesserung der Versorgung von Psoriasis-Patienten zu ermöglichen, welche bereits erste Erfolge zeigen. Die bereits nachgewiesene Verbesserung in der Versorgung der Patienten mit Psoriasis sollte auch in den kommenden Jahren aufrechterhalten bzw. weiter verbessert werden, um eine effektive Behandlung der Patienten zu gewährleisten. Hierzu sind Behandlungsalternativen für ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept erforderlich. Dimethylfumarat kommt als weitere Therapiealternative für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris in Frage.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |   | Anzahl der GKV-Patienten<br>in der Zielpopulation |
|---|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung   |   |
| A   | Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris   | 19.800 – 137.300                                  |
|   | <u>Teilanwendungsgebiet A:</u><br>Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen  |   |
|   | <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen, Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt | 32.400 – 97.100                                   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |   |

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |  |                          |                                 |
| A   | Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris | - <sup>b</sup>   | - <sup>b</sup>           | - <sup>b</sup>                  |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat sind aufgrund des Designs der Studie BRIDGE nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester zu belegen. Das Ziel der zulassungsrelevanten Studie BRIDGE war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber dem Fumarsäureestergemisch Fumaderm.</p> |   |  |                          |                                 |

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |   | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro  | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro     |
|------------------------|---|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung   |   |  |
| A                      | Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris |   |  |
|                        | Teilanwendungsgebiet A  | <b>Jahr 1:</b><br>1.246,85 € – 5.367,02 € | <b>Jahr 1:</b><br>24.687.630 € – 736.891.846 € |
|                        |   | <b>Jahr 2:</b><br>900,60 € – 5.880,28 €   | <b>Jahr 2:</b><br>17.831.880 € – 807.362.444 € |
|                        | Teilanwendungsgebiet B  | <b>Jahr 1:</b><br>1.246,85 € – 5.367,02 € | <b>Jahr 1:</b><br>40.397.940 € – 521.137.642 € |
|                        |   | <b>Jahr 2:</b><br>900,60 € – 5.880,28 €   | <b>Jahr 2:</b><br>29.179.440 € – 570.975.188 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

|   |
|---|
| <b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b> |
| <b>Jahr 1:</b><br>65.085.570 € – 1.258.029.488 €  |
| <b>Jahr 2:</b><br>47.011.320 € – 1.378.337.632 €  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|---|---------------------------------|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |                                 |  |  |
| A   | Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris | - <sup>b</sup>                  | - <sup>b</sup>                           | - <sup>b</sup>                             |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat sind aufgrund des Designs der Studie BRIDGE nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester zu belegen. Das Ziel der zulassungsrelevanten Studie BRIDGE war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber dem Fumarsäureestergemisch Fumaderm.</p> |   |                                 |  |  |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|
| -  |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |   | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)                  | Bezeichnung der Population / Patientengruppe                   | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |                                      |  |             |                                 |
|------------------------|---|--|--|--|--|--------------------------------------|--|-------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung   |  |  |  |  |                                      |  |             |                                 |
| A                      | Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris (jeweils Jahr 1 und Jahr 2) |  |  |  |  |                                      |  |             |                                 |
| Teilanwendungsgebiet A |   | Fumarsäureester (Fumaderm <sup>®</sup> initial und Fumaderm <sup>®</sup> ) | Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen | 1.425,09 € – 5.551,31 €                  | 28.216.782 € – 762.194.863 €               |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | 1.083,85 € – 6.070,84 €                  | 21.460.230 € – 833.526.332 €               |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | 2.905,51 € – 5.454,27 €                  | 57.529.098 € – 748.871.271 €               |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | 2.901,61 € – 5.450,37 €                  | 57.451.878 € – 748.335.801 €               |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | 130,41 € – 268,83 €                      | 2.582.118 € – 36.910.359 €                 |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | 79,86 € – 218,02 €                       | 1.581.228 € – 29.934.146 €                 |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | 771,01 € – 2.074,86 €                    | 15.265.998 € – 284.878.278 €               |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | 720,46 € – 2.024,05 €                    | 14.265.108 € – 277.902.065 €               |                                      |  |             |                                 |
|                        |   |  |  | orale PUVA <sup>12</sup>                 |  | Patientenindividuell unterschiedlich |  | 0 €         | 0 €                             |
|                        |   |  |  | Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> )     |  |                                      |  | 28.213,00 € | 558.617.400 € – 3.873.644.900 € |
|                        |   |  |  | 21.104,24 €                              | 417.863.952 € – 2.897.612.152 €            |                                      |  |             |                                 |

<sup>9</sup> Ciclosporin ist nur zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten zugelassen, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

<sup>10</sup> Methotrexat ist in der oralen Anwendung gemäß Referenztext nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen

<sup>11</sup> Methotrexat ist in der subkutanen Anwendung nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen.

<sup>12</sup> Alle verfügbaren Packungen von Meladinine<sup>®</sup> wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland kein Fertigarzneimittel mehr für die PUVA verfügbar. Zudem wird gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris der Einsatz von PUVA als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen, da die Entstehung kutaner Malignome und die vorzeitige Hautalterung mit der kumulativen Strahlungs-dosis korrelieren.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|   |                                    |  |                           |                                 |
|---|------------------------------------|--|---------------------------|---------------------------------|
| Teilanwendungsgebiet B                          | Adalimumab (Humira®)               | Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen, Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt | 23.206,21 €               | 751.881.204 € – 2.253.332.991 € |
|   |                                    |  | 21.381,10 €               | 692.747.640 € – 2.076.104.810 € |
|   | Etanercept (Enbrel®)               |  | 21.561,51 € – 26.495,61 € | 698.592.924 € – 2.572.723.731 € |
|   |                                    |  | 21.381,10 €               | 692.747.640 € – 2.076.104.810 € |
|   | Etanercept (Benepali® und Erelzi®) |  | 17.475,61 € – 21.466,81 € | 566.209.764 € – 2.084.427.251 € |
|   |                                    |  | 17.295,20 €               | 560.364.480 € – 1.679.363.920 € |
|   | Infliximab (Remicade®)             |  | 30.684,31 €               | 994.171.644 € – 2.979.446.501 € |
|   |                                    |  | 22.660,04 €               | 734.185.296 € – 2.200.289.884 € |
|   | Infliximab (Inflectra®)            |  | 23.529,54 €               | 762.357.096 € – 2.284.718.334 € |
|   |                                    |  | 17.345,07 €               | 561.980.268 € – 1.684.206.297 € |
|   | Ustekinumab (Stelara®)             |  | 28.474,84 €               | 922.584.816 € – 2.764.906.964 € |
|   |                                    |  | 20.523,27 €               | 664.953.948 € – 1.992.809.517 € |
|   | Secukinumab (Cosentyx®)            |  | 28.213,00 €               | 914.101.200 € – 2.739.482.300 € |
|   |                                    |  | 21.104,24 €               | 683.777.376 € – 2.049.221.704 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                                    |  |                           |                                 |

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Skilarence<sup>®</sup> ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

### Dosierung

Zur Verbesserung der Verträglichkeit wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen und diese im Folgenden schrittweise zu steigern (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.1). Wenn eine bestimmte Dosissteigerung nicht vertragen wird, kann die Dosis vorübergehend auf die zuletzt tolerierte Dosis reduziert werden. Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Nach Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Hautläsionen sollte eine allmähliche Reduzierung der täglichen Dosis von Skilarence<sup>®</sup> auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden.

### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Schwangerschaft und Stillzeit

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hämatologie

Skilarence<sup>®</sup> kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl senken.

#### Vor der Behandlung

Vor Beginn einer Behandlung mit Skilarence<sup>®</sup> muss ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen. Bei Vorliegen einer Leukopenie mit Werten unter  $3,0 \times 10^9/l$  (entspricht 3000/Mikroliter) oder einer Lymphopenie

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

mit Werten unter  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter) oder sonstigen pathologischen Werten sollte keine Behandlung begonnen werden.

***Während der Behandlung***

Während der Behandlung ist alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differentialblutbild zu erstellen. In den folgenden Fällen besteht Handlungsbedarf:

**Leukopenie:** Bei Feststellung einer signifikanten Verminderung der Gesamtzahl der Leukozyten sollte die Situation sorgfältig überwacht werden; bei Werten unter  $3,0 \times 10^9/l$  (entspricht 3000/Mikroliter) sollte die Behandlung mit Skilarence® abgebrochen werden.

**Lymphopenie:** Wenn die Lymphozytenzahl auf unter  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter) fällt, aber  $\geq 0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) ist, sollten monatlich die Blutwerte kontrolliert werden, bis sie bei zwei aufeinander folgenden Blutuntersuchungen wieder auf mindestens  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter) angestiegen sind. Ab diesem Zeitpunkt kann die Blutkontrolle wieder alle 3 Monate erfolgen. Wenn die Lymphozytenzahl auf unter  $0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) fällt, muss die Blutuntersuchung wiederholt werden. Wenn sich dabei bestätigt, dass der Wert unter  $0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) liegt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

***Infektionen***

Skilarence® ist ein Immunmodulator und könnte sich auf die Abwehrreaktion des Immunsystems bei Infektionen auswirken. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Skilarence® eine Infektion entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden und vor Wiederbeginn der Therapie sollten die Nutzen und Risiken neu bewertet werden.

***Opportunistische Infektionen / progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)***

Bei der Anwendung anderer Dimethylfumarat-haltiger Arzneimittel wurden Fälle opportunistischer Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), gemeldet. PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich sein oder zu schweren Behinderungen führen kann. PML wird wahrscheinlich von einer Kombination aus mehreren Faktoren verursacht.

Eine frühere Infektion mit JCV gilt als Voraussetzung für die Entwicklung von PML. Risikofaktoren sind u. a. eine frühere immunsuppressive Behandlung und das Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen (wie z. B. einiger Autoimmunerkrankungen oder maligner hämatologischer Erkrankungen). Ein modifiziertes oder geschwächtes Immunsystem sowie genetische oder Umweltfaktoren können ebenfalls Risikofaktoren darstellen.

Ebenfalls gilt eine persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie während der Behandlung mit Dimethylfumarat als Risikofaktor für PML. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten in Bezug auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, insbesondere auf PML-Symptome, überwacht werden. Bei einem Verdacht auf

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

PML sollte die Behandlung mit Skilarence<sup>®</sup> umgehend abgebrochen werden und entsprechende weitere neurologische und radiologische Untersuchungen sind durchzuführen.

***Nierenfunktion***

Vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate sollte die Nierenfunktion überprüft werden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Nierenfunktion, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

***Leberfunktion***

Es wird empfohlen, die Leberfunktion vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate zu überwachen, da bei einigen Patienten in der Phase III-Studie erhöhte Leberenzymwerte beobachtet wurden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Leberwerte, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Skilarence<sup>®</sup> in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde eine Übereinkunft über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms treffen.

Das mit dem BfArM abgestimmte Schulungsprogramm zielt darauf ab, die medizinischen Fachkreise über die Risiken schwerwiegender Infektionen, hauptsächlich von opportunistischen Infektionen, wie etwa einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), zu informieren und Hinweise zur Überwachung von Anomalien der Lymphozyten- und Leukozytenwerte zu geben.