



(20872) SKILARENCE, Almirall AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2019

1 Zulassung Swissmedic

SKILARENCE wurde von Swissmedic per 28. Januar 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Skilarence wird angewendet zur ausschliesslichen Behandlung von Hautmanifestationen erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Seit 1994 ist in Deutschland ein Gemisch aus verschiedenen Fumarsäureestern (Dimethylfumarat plus drei Fumarsäuremonoethylester-Salze; FUMADERM) zur systemischen Behandlung der Psoriasis zugelassen. Ob die enthaltenen Ester alle zum Behandlungseffekt beitragen, ist bislang unklar: Daten weisen darauf hin, dass dafür hauptsächlich Dimethylfumarat (DMF) verantwortlich ist. Darauf lassen mehrere kleinere Untersuchungen schliessen, in denen für Monoethylfumarate allein kein Effekt nachweisbar ist, während Dimethylfumarat allein ähnlich wirksam zu sein scheint wie das Gemisch (GRIF-FITHS, C.E.M. et al.: A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000; 4 (40): 1-125). SKILARENCE enthält pro Tablette dieselbe Menge DMF wie FUMADERM und wird in gleicher Dosis eingenommen. Die entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen von DMF und seinem Metaboliten Monomethylfumarat sind nicht vollständig geklärt. In der Schweiz ist seit dem 1. Oktober 2014 das Arzneimittel TECFIDERA, 120mg und 240mg, mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat zur Therapie der multiplen Sklerose (MS) in der SL aufgeführt.

Studie 1

Mrowietz, U., et al. "Efficacy and safety of LAS 41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®-and placebo-controlled trial (BRIDGE)." *British Journal of Dermatology* 176.3 (2017): 615-623.

In dieser doppelblinden, dreiarmligen, placebo- und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von SKILARENCE untersucht. 704 erwachsenen Patienten mit mässiger bis schwerer Psoriasis wurden in die Studie 1 eingeschlossen. Die Teilnehmer waren im Mittel rund 45

Jahre alt und hatten eingangs einen PASI-Score¹ von mindestens 11 (im Mittel 16). Bei etwa 17% lag der PASI zu Beginn über 20, entsprechend einer schweren Schuppenflechte. Wie viele Patienten mit systemischen Antipsoriatika und/oder Fototherapie vorbehandelt wurden, ist unklar. Der mittlere Lebensqualitätsindex Dermatologie (Dermatology Life Quality Index, DLQI-Wert) lag bei Baseline im Mittel bei 11.5. Die 704 Patienten erhielten randomisiert SKILARENCE (n=280), ein aktives Vergleichspräparat (FUMADERM, ein Kombinationsprodukt mit demselben Gehalt an Dimethylfumarat (DMF) plus drei Ethylhydrogenfumaratsalze; n=286) und Placebo (n=138) im Verhältnis 2:2:1. Die Patienten begannen die Behandlung mit Tabletten, die entweder 30mg/Tag DMF oder Placebo enthielten. Die Dosis wurde in beiden aktiven Behandlungsarmen innerhalb von neun Wochen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und des Therapieeffekts auf ein Maximum von 720mg/Tag titriert. Die Patienten erhielten die Behandlung bis zu 16 Wochen lang und wurden nach Ende der Behandlung über 12 Monate nachbeobachtet. Andere Psoriasis-Behandlungen, auch topische, waren untersagt. In beiden aktiven Behandlungsarmen SKILARENCE und FUMADERM brachen knapp 40% (37.1% resp. 38.5%) die insgesamt 16-wöchige Behandlungsphase vorzeitig ab; überwiegend wegen UAW. Unter Placebo betraf dies knapp 30%; als häufigster Abbruch-Grund wurde hier mangelnde Wirksamkeit angegeben. Mehr als 70% derjenigen, die bis Woche 16 behandelt wurden, nahmen täglich 720mg des Esters ein (72.25% unter SKILARENCE und 71.02% unter FUMADERM).

Nach 16 Wochen erreichten im Full-Analysis-Set (SKILARENCE n=267; FUMADERM n=273; Placebo n=131) unter SKILARENCE 37.5% einen mindestens 75%igen Rückgang des PASI-Scores (PASI 75; erster primärer Endpunkt) im Vergleich zu 40.3% unter FUMADERM und 15.3% unter Placebo. SKILARENCE und FUMADERM waren damit dem Placebo signifikant überlegen (p jeweils < 0.0001). Das Gleiche galt für den Anteil der Patienten, deren Hautbild vom Arzt als erscheinungsfrei oder nahezu frei beurteilt wurde (PGA² 0 oder 1: 33.0% unter SKILARENCE versus 37.4% unter FUMADERM versus 13.0% unter Placebo; p < 0.0001; koprimärer Endpunkt). Nach 16 Behandlungswochen erwies sich SKILARENCE (basierend auf einem PASI 75) als nicht unterlegen (anhand einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 15%) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat FUMADERM (p < 0.0003).

In Woche 16 wiesen Patienten, die SKILARENCE erhielten, einen geringeren mittleren DLQI-Wert im Vergleich zu Placebo auf (5.4 gegenüber 8.8). 2 Monate nach Behandlungsende wurde zudem überprüft, ob es zum Rebound (definiert als Verschlechterung des PASI-Anfangswerts um $\geq 125\%$) gekommen ist; es zeigte sich, dass ein Rebound kein klinisch relevantes Phänomen der Behandlung mit Fumarsäureestern darstellt; ein Wiederanstieg wurde nur bei wenigen Patienten dokumentiert (SKILARENCE 1.1% und FUMADERM 2.2% im Vergleich zu 9.3% in der Placebogruppe).

Studie 2

Reich, Kristian, et al. "Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis—a retrospective study (FUTURE)." JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 7.7 (2009): 603-610.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Anwendungsbeobachtung. Analysiert wurden die Daten von 984 Patienten, die FUMADERM mindestens zwei Jahre lang kontinuierlich oder mindestens drei Jahre lang mit Unterbrechungen von insgesamt höchstens sechs Monaten eingenommen hatten (mediane Anwendungsdauer 44 Monate). Nach 3 Monaten Therapie hatten 30.8% der Patienten ein deutlich verbessertes oder klares Hautbild. Nach 6 Monaten Therapie stieg der Anteil Patienten mit deutlich verbessertem oder klarem Hautbild auf 67%, nach einem Jahr auf 76.2%. Nach 24 Monaten betrug der Anteil rund 78% und nach 36 Monaten 82%. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die volle Wirksamkeit von FUMADERM erst nach 12 bis 24 Wochen erwartet werden könnte bzw.

¹ PASI = Psoriasis Area and Severity Index: Score mit 0 bis 72 Punkten (höhere Punktzahl für schwerere Erkrankungen), berücksichtigt neben der Ausdehnung der Erkrankung die drei Hauptsymptome Erythem, Hautdicke (Induration) und Schuppung. Werte > 30 sollen selten sein.

² PGA = Physician's Global Assessment; validierter Score zur globalen standardisierten Einschätzung der Schwere der Erkrankung mit Werten zwischen 0 = erscheinungsfrei und 5 = schwere Hautläsionen.

dass ein endgültiges Urteil über den Therapieerfolg womöglich nicht vor 6 Behandlungsmonaten gefällt werden sollte.

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Um insbesondere das Risiko für eine Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) zu senken, gelten für SKILARENCE strenge Überwachungs- und Absetzregeln. Vor und während der Behandlung müssen Blutbild, Nierenfunktion und Urinstatus sowie Leberwerte regelmässig kontrolliert werden und die Dosis je nach Resultat angepasst werden.

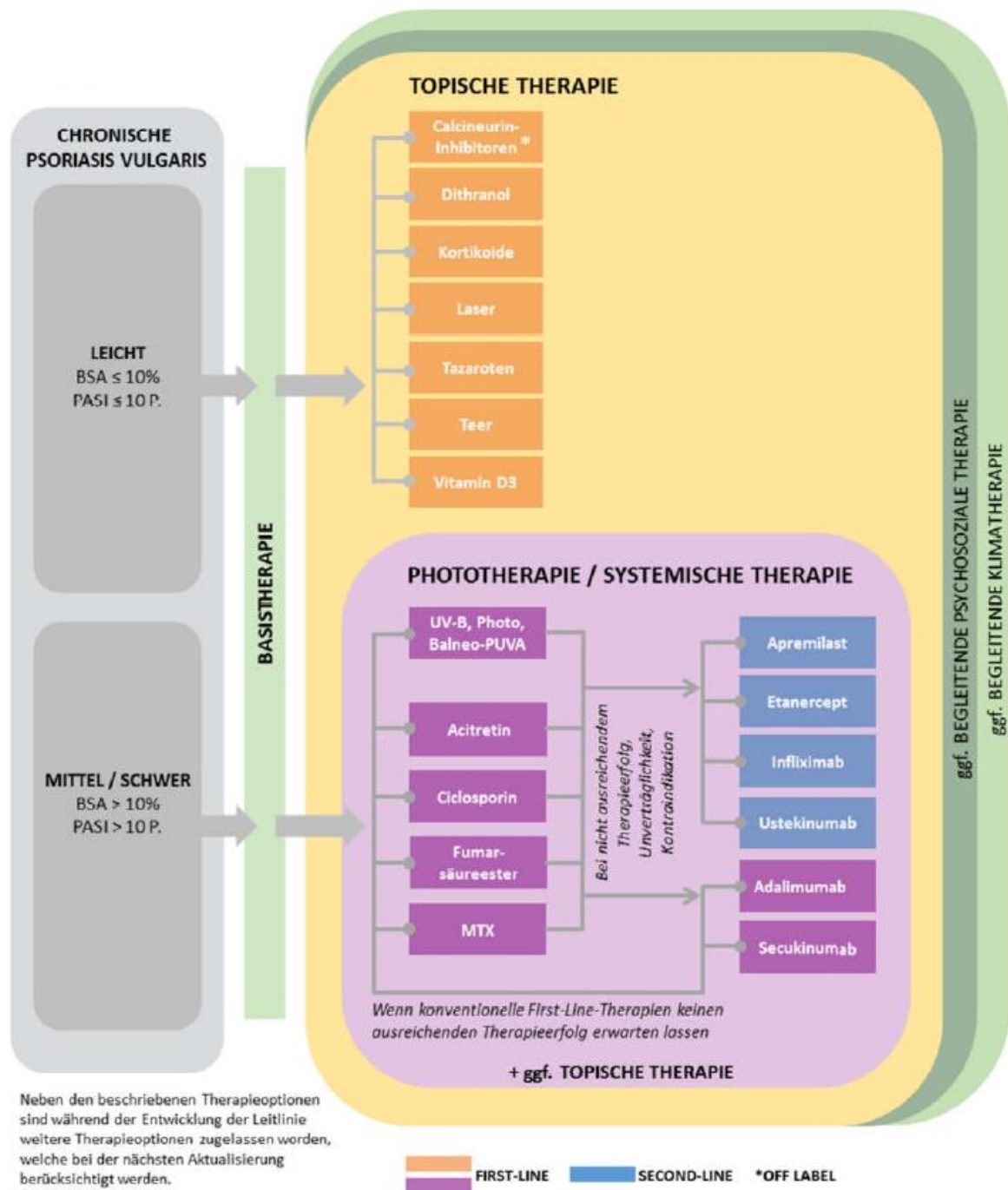
Studie 1:

Unter SKILARENCE und FUMADERM klagten rund 84% über behandlungsbezogene UAW (Placebo 60%), jeweils 23% unter SKILARENCE und 24% unter FUMADERM brachen die Einnahme deswegen ab (Placebo 6%). Die Frequenz und die Art der UAW waren in beiden aktiven Behandlungsarmen vergleichbar; es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen SKILARENCE und FUMADERM. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (UAW), die unter der Therapie mit SKILARENCE in der Studie 1 beobachtet wurden, waren gastrointestinale Ereignisse (62.7%), Flush-Symptomatik (20.8%) und Lymphopenie (10.0%). Eine PML, die unter FUMADERM wie auch unter DMF in der MS-Therapie bei Patienten mit anhaltender mässiger oder schwerer Lymphopenie bekannt ist, trat in der Studie 1 nicht auf (s. dazu: „DHPC Tecfidera (Dimethylfumarat); Meldung über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) im Rahmen einer schweren prolongierten Lymphopenie“ Swiss-medice Online 22.12.2014).

Medizinische Leitlinien

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

Zur Basistherapie der Psoriasis vulgaris zählt die topische Anwendung der wirkstofffreien Salbengrundlagen sowie der topischen Zubereitungen von Harnstoff (3 - 10 %) und Salicylsäure (3 - 10 %). Diese Basistherapeutika stellen in der begleitenden Behandlung aller akuten Psoriasis-Schweregrade sowie in der Intervalltherapie einen international anerkannten Therapiestandard dar. Bei ungenügendem Ansprechen auf eine Lokalthherapie und/oder eine UV-Therapie kann die Behandlung mit einer Systemtherapie erfolgen. Dabei stehen konventionelle Therapien wie Acitretin, Methotrexat (MTX), Ciclosporin A und Biologika (TNF α -Inhibitoren, IL-12/23-Antagonisten) zur Verfügung.



Uptodate: Treatment of psoriasis in adults. Literature review current through: Nov 2018. This topic last updated: Nov 15, 2018. «We suggest that patients with limited plaque psoriasis be initially treated with topical corticosteroids and emollients (Grade 2B). Alternatives include tar, topical retinoids (tazarotene), topical vitamin D, and anthralin. We suggest that most patients with moderate to severe plaque psoriasis be initially treated with phototherapy if feasible and practical (Grade 2B). In patients with contraindications to phototherapy or who have failed phototherapy, we suggest treatment with a systemic agent (Grade 2B). Systemic agents include retinoids, methotrexate, cyclosporine, apremilast, and biologic immune modifying agents such as adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, tildrakizumab, and certolizumab pegol.

Fumaric acid esters (fumarates) have been used to treat psoriasis in Northern Europe. Lymphopenia is an occasional side effect of treatment with fumaric acid esters. In 2013, two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) were reported in patients who continued to receive long-term fumaric acid ester therapy despite the development of severe lymphopenia. These patients did not have other known causes of immunodeficiency. PML in the setting of fumaric acid therapy for psoriasis has also been reported in patients without severe lymphocytopenia.»

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Uptodate: Treatment of psoriasis in adults. Literature review current through: Nov 2018. This topic last updated: Nov 15, 2018.

«A systematic review of randomized trials found evidence to support superior efficacy of fumaric acid esters compared with placebo for psoriasis; however, the quality of the evidence was low overall [Cochrane Database Syst Rev 2015; CD010497: Oral fumaric acid esters for psoriasis].»

«In a randomized trial of 60 patients with moderate to severe psoriasis, reductions in disease severity after treatment with fumaric acid esters were similar to those observed with methotrexate therapy [Br J Dermatol 2011; 164:855; Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial].»

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

SKILARENCE ist ein DMF-Monopräparat zur systemischen Therapie der mässigen bis schweren Psoriasis. Pro Tablette enthält SKILARENCE dieselbe Menge DMF wie das in der Schweiz nicht zugelassene Fumarsäureestergemisch FUMADERM und wird in gleicher Dosis eingenommen.

Im direkten Vergleich in der Studie 1 ist SKILARENCE ähnlich wirksam wie FUMADERM: Nach 16 Wochen erreichen 37.5% bzw. 40.3% eine mindestens 75%ige Besserung des PASI-Scores (PASI 75) gegenüber 15.3% unter Placebo. Bei 33% bzw. 37.4% wird die Haut vom Arzt als erscheinungsfrei oder nahezu frei beurteilt. Für SKILARENCE wird zudem Nichtunterlegenheit gegenüber FUMADERM errechnet (anhand einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsschwelle von 15% statistisch nicht unterlegen; obwohl numerisch SKILARENCE sowohl in den beiden primären Endpunkten als auch in nahezu allen sekundären Analysen etwas schlechter abschneidet als FUMADERM). SKILARENCE und FUMADERM waren zudem dem Placebo signifikant überlegen (p jeweils < 0.0001). Auch hinsichtlich der schlechten Verträglichkeit - jeder vierte Anwender bricht die Behandlung deswegen vorzeitig ab - unterscheiden sich SKILARENCE und FUMADERM nicht wesentlich. Häufigste unerwünschte Effekte sind gastrointestinale Störwirkungen bei mehr als 60%, Flushsymptomatik bei etwa 20% und Lymphopenie bei 10%. Wie unter FUMADERM sind auch bei SKILARENCE regelmässige Blutbildkontrollen und strenge Absetzregeln bei pathologischem Befund zu befolgen, um das Risiko opportunistischer Infektionen, insbesondere einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), zu verringern.

Aktuell liegen keine Daten zur Langzeitwirksamkeit von SKILARENCE vor. Nach Ansicht der EMA sollen SKILARENCE und FUMADERM hinreichend vergleichbar sein, um publizierte Erfahrungen zu FUMADERM, unter anderem zur Langzeitwirksamkeit, auf das Monopräparat zu übertragen. Die Erkenntnisse zu dieser wie auch zu anderen Fumarsäureester-Zubereitungen beschränken sich hierbei allerdings im Wesentlichen auf wenig aussagekräftige Daten aus unkontrollierten Beobachtungsstudien.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Beschichtung der magensaftresistenten Tabletten soll einer Reizung des Magens vorbeugen. Zur Verbesserung der Verträglichkeit wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen und diese im Folgenden schrittweise innerhalb von neun Wochen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und des Therapieeffekts zu steigern. Die zulässige maximale Tagesdosis beträgt 720mg (3 Mal täglich 2 Tabletten à 120mg). 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 auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA: Assessment report Skilarence (21 April 2017):

«Based on the overall evidence of benefits, which are clearly significant and meaningful for a significant proportion of the treated patients and the known safety profile which can generally be monitored and appropriate risk mitigation measures can be used including treatment withdrawal to successfully prevent unacceptable clinical consequences, the benefit-risk balance of Skilarence in the treatment of moderate to severe psoriasis is considered to be positive.

Published literature suggests with other DMF containing products show that there is maintenance of treatment effects with long-term treatments > 24 months. Some published studies also suggest that the peak effect of treatment could take up to 12 months to achieve.

The evidence for long-term efficacy has been extrapolated from the evidence in published literature with other DMF containing products mainly Fumaderm and there is no direct evidence for long-term maintenance of effect with the proposed product.

Non-inferiority of DMF vs. Fumaderm was evaluated for PASI75 and PGA. A formal non-inferiority was established based on the pre-specified non-inferiority margin; however although the pre-specified margin of +/-15% has been generally accepted in this setting, this is considered broad particularly due to the observed effect size in this study [s. Studie 1].»

Medizinischer Bedarf

Psoriasis ist eine stigmatisierende Erkrankung, die je nach Schweregrad der Erkrankung einen grossen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Derzeit gibt es keine Heilung der Psoriasis. Die verfügbaren Therapien sind in erster Linie entzündungshemmende oder immunmodulatorische Wirkstoffe, um die Symptome der Erkrankung zu kontrollieren und weitere Rückfälle zu verhindern. Die Behandlung der leichten Psoriasis besteht in der Regel aus topischen Basistherapien (z.B. Kortikosteroide, Calcipotrien, Retinoide, Salicylsäure, Steinkohlenteer, Dithranol und Emollientien). Zu den Behandlungen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis gehören die Phototherapie und die systemische Behandlung mit konventionellen Therapien (z.B. Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) oder Biologika u.a.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit den angebotenen Dosisstärken können die Dosierungen graduell unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und des Therapieeffekts angepasst werden. Da die Behandlungsmöglichkeiten der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis in erster Linie auf die topische Therapie und auf konventionelle Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat und Acitretin begrenzt sind, ist der medizinische Bedarf für eine weitere orale Therapieoption zur systemischen Erstlinientherapie gegeben. Fumarsäureester waren bis vor kurzem nur in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis zugelassen. Klinische Erfahrungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden mehrheitlich in Deutschland gemacht.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Skilarence wird angewendet zur ausschliesslichen Behandlung von Hautmanifestationen erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen aufgrund eines ungenügenden Ansprechens auf verschreibungspflichtige topische Therapien. Die Verschreibung kann ausschliesslich durch Fachärzte der Dermatologie erfolgen.“,
- mit Auflagen,
- aufgrund des folgenden TQV für SKILARENCE 120mg, 90 Stück:

Präparat	Wirkstoff	Gal. Form	Wirkstoffstärke [mg]	Dosierung laut Fachinformation	Berücksichtigte Erhaltungsdosis pro Tag [mg]	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	TTK [Fr.]
NEOTIGASON	Acitretin	Kaps.	10	25-30mg/d während 2-4 Wochen, dann 25-50mg/d während 6-8 Wochen. (Erhaltungsdosis: 37.5mg/d).	37.5	30	28.80	3.6000
SANDIMMUN NEORAL	Ciclosporin	Kaps.	10	Initial 2.5mg/kg/d während 1 Monat, dann maximal täglich 5mg/kg/d, nach 6 Monaten ausschleichen. (Erhaltungsdosis: 3.75mg/kg/d; Durchschnittswert Gewicht: 72kg).	270	60	37.60	16.9200
METHOTREXAT PFIZER	Methotrexat	Tabl.	2.5	10-25mg/Woche (Erhaltungsdosis: 17.5mg/Woche).	2.5	30	7.97	0.2657
TQV-Niveau								6.9286
SKILARENCE	DMF	Tabl.	120	Behandlungsbeginn mit 30mg/d, dann Auftitrierung über 9 Wochen bis maximal 720mg/d.	420	90	178.16	6.9286

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin am 28. Mai 2019 eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Preisen aus A, B, D, DK, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:
Fr. 1.15 /Euro; Fr. 1.31 /GBP; Fr. 0.1549 /DKK; Fr. 0.1126 /SEK

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
Tabletten 30mg / 42 Stück	Fr. 102.05
Tabletten 120mg / 90 Stück	Fr. 227.69
Tabletten 120mg / 180 Stück	Fr. 443.76

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Die für die Berechnungen der Preisrelationen zugrundeliegende Packung ist SKILARENCE 120mg, 90 Stk., da diese die kleinste Packung der kleinsten Dosisstärke darstellt, welche in der Erhaltungstherapie eingesetzt wird. Für die Packungen SKILARENCE zu 30mg, 42 Stk. und zu 120mg, 180 Stk., wird zwischen den mittels APV und TQV ermittelten und den gemäss Preisrelationen berechneten FAP der jeweils wirtschaftlichste berücksichtigt. Es wird mit ungerundeten Werten gerechnet:

[mg]	[Stk.]	Verhältnis zu SKILARENCE 120mg, 90Stk.	FAP (TQV basiert) Linear [Fr.]	FAP (APV basiert) [Fr.]	TQV/APV je hälftig gewichtet [Fr.]	Einschlag [%] auf 120mg, 90Stk.	Resultierender FAP [Fr.]
30	42	(Linear)	20.79	102.05	61.42	(Linear)	23.67
120	90		178.16	227.69	202.93	(Linear)	202.93
120	180	Dosis 1:2	356.33	443.76	400.04	12	357.15

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabletten 30mg / 42 Stück	Fr. 23.67	Fr. 43.55
Tabletten 120mg / 90 Stück	Fr. 202.93	Fr. 249.35
Tabletten 120mg / 180 Stück	Fr. 357.15	Fr. 426.40

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2022.