

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.02.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	15
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Verträglichkeit.....	17
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der ZVT	20
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AO	As Observed
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AS	Ankylosierende Spondylitis
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
EPAR	European Public Assessment Reports
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HE&OR	Health Economics & Outcomes Research
HR	Hazard Ratio
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
Lsg.	Lösung
MD	Mittelwertdifferenz
MI	Multiple Imputation
MTX	Methotrexat
NAPSI	NAil Psoriasis Severity Index
NB-UVB	Narrowband UVB
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PsA	Psoriasis-Arthritis
PUVA	Psoralen plus UVA
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
RR	Risk Ratio
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
Tbl.	Tablette(n)
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Cosentyx[®], Secukinumab, AIN und AIN457 synonym verwendet. Des Weiteren werden die Begriffe CAIN457ADE06 und PRIME-Studie synonym verwendet.

Die Zielpopulation wurde vom G-BA in zwei Subpopulationen unterteilt, die als Subpopulation A und B bezeichnet werden. Die Subpopulation A definiert der G-BA als Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. Folglich umfasst die Subpopulation A alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B). Innerhalb des vorliegenden Dossiers wird die Subpopulation A zur besseren Lesbarkeit wie folgt bezeichnet: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie.

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstr. 25 90429 Nürnberg

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

Name:	Dr. Timo Wasmuth
Position:	Leiter HE&OR, Market Access
Adresse:	Roonstr. 25 90429 Nürnberg
Telefon:	+49 911 273 12498
Fax:	+49 911 273 15498
E-Mail:	timo.wasmuth@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich

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

Wirkstoff:	Secukinumab
Handelsname:	Cosentyx[®]
ATC-Code:	L04AC10

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)

Secukinumab, ein vollhumaner, hochaffiner, rekombinanter, monoklonaler Antikörper, der selektiv das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A antagonisiert, ist ein Immunglobulin vom Isotyp IgG1/κ und wird in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters exprimiert.

Secukinumab bindet selektiv an humanes IL-17A und neutralisiert *in vivo* die Bioaktivität dieses Zytokins. Die Antagonisierung basiert auf einer spezifischen Komplexbildung mit dem homodimeren IL-17A, wodurch dessen biologische Aktivität selektiv neutralisiert wird. Dies geschieht durch gezielte Inhibition von IL-17A, wodurch die Freisetzung pro-inflammatorischer Botenstoffe gehemmt wird.

Molekularbiologisch zeigen sich eine verminderte Expression des für psoriatische Krankheitsprozesse verantwortlichen IL-17A und verschiedener Entzündungsmediatoren sowie eine verringerte Einwanderung kutaner T-Zellen. Die Verminderung der entzündlichen Aktivität korrespondiert histomorphologisch mit einer Abnahme der epidermalen Hyperplasie und der epidermalen Verdickung in psoriatisch veränderten Läsionen. Klinisch reduziert Secukinumab die typischen psoriatischen Krankheitszeichen wie Erythem, Verhärtung und Schuppung.

Secukinumab unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von topischen und konventionell systemischen Therapien durch gezieltere Intervention im Immunsystem sowie von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Biologika, die andere Zytokine wie TNF-α bzw. IL-12/23 binden. Secukinumab stellt bisher den einzigen auf dem deutschen Markt verfügbaren humanen IL-17A-Antikörper in der Therapie der Psoriasis dar.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen</p> <p>Subpopulation A, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie</p> <p>Subpopulation B (nicht Gegenstand dieses Dokuments, siehe Nutzenbewertung Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p>	15.01.2015	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.	19.11.2015
Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS; Morbus Bechterew), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	19.11.2015

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Im Verlauf des Verfahrens der Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis wurden mehrere Beratungsgespräche mit dem G-BA in Anspruch genommen.

Aus den Beratungsgesprächen mit dem G-BA sowie einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA ergibt sich für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Hinweis: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

Voraussetzung ist, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da mit der PRIME-Studie eine direkte Vergleichsstudie zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern vorliegt, werden im vorliegenden Dossier Fumarsäureester als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation A gewählt. Die Subpopulation A umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Für Subpopulation B wurde der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab (Stelara®) bereits in einem vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) durch den G-BA festgestellt. Für Patienten mit Biologika-Vorbehandlung zeigt sich demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

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)

Der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern wurde in der PRIME-Studie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie für patientenrelevante Endpunkte geprüft. Da ein relevanter Anteil an Patienten insbesondere aus dem Fumarsäureester-Arm die Studie abgebrochen hatte, was zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse führen kann, wurde neben dem üblichen LOCF-Ansatz auf weitere Methoden des Umgangs mit fehlenden Werten zurückgegriffen (Multiple Imputation- und As Observed-Analyse). Diese Vorgehensweise bietet in der Gesamtbetrachtung einen zusätzlichen Informationsgehalt für die Bewertung der Studienergebnisse.

In der folgenden Zusammenfassung werden relevante statistisch signifikante Ergebnisse derjenigen Endpunkte, die in die Ableitung des Zusatznutzens einfließen, dargestellt (PASI, NAPSI, DLQI, SF-36, unerwünschte Ereignisse). Diese werden jeweils für die drei erwähnten Analysemethoden sowie für die Ereigniszeitanalyse, die zusätzlich bei Responderraten und Verträglichkeitsanalysen zur Erhebung der Geschwindigkeit des Ansprechens bzw. zur Erhebung der UE-freien Zeit durchgeführt wurde, gezeigt.

Mortalität

In der PRIME-Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Anhand der PASI 75, 90 und 100 Response wurde die patientenrelevante Verbesserung der Plaque-Psoriasis um mindestens 75 %, 90 % und um 100 % erhoben. Diese Kriterien wurden unter Secukinumab signifikant häufiger und früher erreicht als unter Fumarsäureestern, für die PASI 100 Response zeigte sich in allen durchgeführten Analysen ein $RR > 7$, in der LOCF-Analyse ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Definition (entspricht einer mehr als 10-fachen Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der ZVT). Auch der PASI Score konnte mit Secukinumab signifikant stärker reduziert werden als mit Fumarsäureestern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhand der **NAPSI 75, 90 und 100 Response** wurde die patientenrelevante Verbesserung der Nagelpsoriasis um mindestens 75 %, 90 % und um 100 % erhoben. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten signifikant häufiger und früher eine NAPSI 75, 90 und 100 Response als Patienten mit Fumarsäureestern. Für die NAPSI 75 Response zeigte sich in der LOCF-Analyse ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Definition zugunsten von Secukinumab. Unter Secukinumab wurde zudem eine signifikant stärkere Reduktion des NAPSI Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität

CAIN457ADE06		Secukinumab vs. Fumarsäureester	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
PASI 75 Response	MI	RR = 1,93 [1,46; 2,55]	<0,001
	AO	RR = 1,84 [1,38; 2,45]	<0,001
	LOCF	RR = 2,66 [1,99; 3,55]	<0,001
Zeit bis zur ersten PASI 75 Response		HR = 9,84 [5,51; 17,57]	<0,001
PASI 90 Response	MI	RR = 2,52 [1,68; 3,79]	<0,001
	AO	RR = 2,17 [1,46; 3,22]	<0,001
	LOCF	RR = 3,97 [2,58; 6,11]	<0,001
Zeit bis zur ersten PASI 90 Response		HR = 9,75 [5,08; 18,72]	<0,001
PASI 100 Response	MI	RR = 7,45 [2,60; 21,35]	<0,001
	AO	RR = 7,27 [2,38; 22,22]	<0,001
	LOCF	RR^b = 13,87 [4,46; 43,14]	<0,001
Zeit bis zur ersten PASI 100 Response		HR = 25,65 [6,17; 106,66]	<0,001
NAPSI ^a 75 Response	MI	RR = 4,89 [1,58; 15,15]	0,006
	AO	RR = 7,16 [1,84; 27,89]	0,005
	LOCF	RR^b = 13,13 [3,31; 52,12]	<0,001
Zeit bis zur ersten NAPSI ^a 75 Response		HR = 30,68 [3,42; 275,43]	0,002
NAPSI ^a 90 Response	MI	RR = 4,94 [1,28; 18,99]	0,020
	AO	RR = 4,68 [1,17; 18,76]	0,029
	LOCF	RR = 8,75 [2,15; 35,56]	0,002
Zeit bis zur ersten NAPSI ^a 90 Response		HR = 22,67 [2,36; 217,75]	0,007
NAPSI ^a 100 Response	LOCF	RR = 11,38 [1,54; 83,84]	0,017

a: Bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn (Secukinumab N=56, Fumarsäureester N=49)
b: Fett gedruckte Werte zeigen einen dramatischen Effekt gemäß IQWiG an.
PASI/NAPSI Score: MD < 0 steht für stärker ausgeprägte Symptomverbesserung unter Secukinumab
PASI/NAPSI Response: RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höherer Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Secukinumab

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anhand der krankheitsspezifischen **DLQI 0/1** Response wurde das Erreichen einer nicht mehr von der Hauterkrankung eingeschränkten Lebensqualität erhoben. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten signifikant häufiger und früher eine DLQI 0/1 Response, als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die mit Fumarsäureestern behandelt wurden. Zudem wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des DLQI Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern, was eine deutlich stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Secukinumab zeigt.

Der positive Effekt von Secukinumab auf die Lebensqualität der Patienten zeigt sich auch im generischen **SF-36**. Sowohl hinsichtlich der körperlichen als auch der psychischen Symptomatik spiegeln die Ergebnisse eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Secukinumab wider.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CAIN457ADE06		Secukinumab vs. Fumarsäureester	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
DLQI 0/1 Response	MI	RR = 2,06 [1,36; 3,12]	0,001
	AO	RR = 1,84 [1,27; 2,66]	0,001
	LOCF	RR = 2,83 [1,96; 4,08]	<0,001
Zeit bis zur ersten DLQI 0/1 Response		HR = 4,49 [2,69; 7,47]	<0,001
SF-36 Körperliche Rollenfunktion Response	LOCF	RR = 1,41 [1,02; 1,93]	0,036
SF-36 Körperliche Schmerzen Response	LOCF	RR = 1,31 [1,02; 1,68]	0,033
SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Response	LOCF	RR = 1,96 [1,24; 3,08]	0,004
SF-36 Vitalität Response	LOCF	RR = 1,66 [1,14; 2,41]	0,008
SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit Response	LOCF	RR = 1,39 [1,07; 1,81]	0,014
SF-36 Psychisches Wohlbefinden Response	LOCF	RR = 1,37 [1,01; 1,86]	0,046
DLQI Score: MD < 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab DLQI Response: RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höhere Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Secukinumab SF-36 Score: MD > 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab SF-36 Response: RR > 1 steht für höhere Responderraten unter Secukinumab			

Verträglichkeit

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern fanden sich sowohl bezüglich der Gesamtheit aufgetretener UE und UE, die zum Studienabbruch führten, als auch bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Für UE, die zum Studienabbruch führten, zeigte sich ein dramatischer Effekt (ein RR von 0,05 entspricht hier einer 20-fachen Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der ZVT). Speziell Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Flush, Lymphopenie, Übelkeit, Eosinophilie und Bauchschmerzen wurden signifikant häufiger unter Fumarsäureestern beobachtet. Bei mit Fumarsäureestern behandelten Patienten traten unerwünschte Ereignisse nicht nur signifikant häufiger, sondern auch signifikant früher auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Verträglichkeit

CAIN457ADE06		Secukinumab vs. Fumarsäureester	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
UE insgesamt	AO	RR = 0,88 [0,80; 0,97]	0,013
Zeit bis zum ersten UE insgesamt		HR = 0,56 [0,39; 0,79]	0,001
UE, die zum Studienabbruch führten	AO	RR^a = 0,05 [0,01; 0,19]	<0,001
Zeit bis zum ersten UE, das zum Studienabbruch führte		HR = 0,04 [0,01; 0,17]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	AO	RR = 0,26 [0,18; 0,37]	<0,001
Zeit bis zur ersten Erkrankung des Gastrointestinaltrakts		HR = 0,09 [0,05; 0,17]	<0,001
Gefäßerkrankungen	AO	RR = 0,20 [0,10; 0,39]	<0,001
Zeit bis zur ersten Gefäßerkrankung		HR = 0,17 [0,08; 0,35]	<0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	AO	RR = 0,16 [0,07; 0,35]	<0,001
Zeit bis zur ersten Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems		HR = 0,11 [0,05; 0,26]	<0,001
Zeit bis zum ersten aufgetretenen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignis		HR = 0,57 [0,41; 0,81]	0,002
Diarrhö	AO	RR = 0,13 [0,06; 0,28]	<0,001
Zeit bis zur ersten Diarrhö		HR = 0,06 [0,02; 0,16]	<0,001
Oberbauchschmerzen	AO	RR = 0,07 [0,02; 0,23]	<0,001
Zeit bis zu den ersten Oberbauchschmerzen		HR = 0,06 [0,02; 0,19]	<0,001
Flush	AO	RR = 0,03 [0,00; 0,19]	<0,001
Zeit bis zum ersten Flush		HR = 0,02 [0,00; 0,16]	<0,001
Lymphopenie	AO	RR = 0,08 [0,02; 0,32]	<0,001
Zeit bis zur ersten Lymphopenie		HR = 0,06 [0,01; 0,25]	<0,001
Übelkeit	AO	RR = 0,14 [0,04; 0,44]	0,001
Zeit bis zur ersten Übelkeit		HR = 0,13 [0,04; 0,44]	0,001
Eosinophilie	AO	RR = 0,05 [0,01; 0,39]	0,004
Zeit bis zur ersten Eosinophilie		HR = 0,04 [0,01; 0,33]	0,002
Bauchschmerzen	AO	RR = 0,16 [0,04; 0,72]	0,017
Zeit bis zu den ersten Bauchschmerzen		HR = 0,06 [0,01; 0,45]	0,006
a: Fett gedruckte Werte zeigen einen dramatischen Effekt gemäß IQWiG an. UE: RR < 1 bzw. HR < 1 stehen für einen geringeren Anteil an von UE betroffenen Patienten bzw. längere UE-freie Zeit unter Secukinumab			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigen diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen eine nachhaltige und stabile sowie klinisch relevante Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem günstigeren Sicherheitsprofil unter Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Für die patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit sind die Ergebnisse robust: Die Überlegenheit von Secukinumab zeigt sich konsistent in allen Analysemethoden mit hohen Effektstärken und einigen dramatischen Effekten.

Da die vorliegenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf endpunktübergreifende Effektmodifikationen liefern, wird nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Studienzentrum) ausgegangen.

Geben Sie in Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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)

Für Secukinumab ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da ein relevanter Anteil an Patienten insbesondere aus dem Fumarsäureester-Arm die Studie abgebrochen hatte, was zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse führen kann, wurden zur Evaluation des Einflusses der fehlenden Werte auf einen möglichen Effekt zwischen den Studienarmen verschiedene Analysen durchgeführt (MI, AO, LOCF für Responderraten). Unterstützend wurde eine Ereigniszeitanalyse für die Geschwindigkeit des Ansprechens bzw. Erhebung der UE-freien Zeit durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen für Responderraten sind jeweils unter drei verschiedenen Annahmen, wie sich Studienabbrecher bezüglich relevanter Endpunkte weiter entwickelt hätten, unverzerrt oder es ist eine Verzerrung zuungunsten von Secukinumab plausibel. Die deutlichen, teils sogar dramatischen Effekte der Responderanalysen der verblindet erhobenen Endpunkte PASI und NAPSI sind über die verschiedenen Analysemethoden konsistent zugunsten von Secukinumab. Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich bei der DLQI 0/1 Response konsistente, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Secukinumab. Die signifikant geringere Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, spricht ebenfalls für eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Dieser Studienendpunkt ist zudem nicht durch fehlende Werte aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch verzerrt. Eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunkts durch nicht verblindete Patienten, Behandler und Endpunkterheber scheint faktisch in der PRIME-Studie geringfügig zu sein. Diesen Schluss legt ein Vergleich der Studienabbrüche unter Fumarsäureestern in der PRIME-Studie mit verblindet durchgeführten Studien nahe. Behandlungseffekte in der Größenordnung, wie sie in der PRIME-Studie beobachtet wurden, gehen über die typischerweise in klinischen Studien beobachteten Behandlungseffekte hinaus. Dies unterstreicht zum einen die hohe Ergebnissicherheit sowie zum anderen die klinische Relevanz der beobachteten Effekte. In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche und konsistente Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern in den verschiedenen Analysen.

Somit liefert die PRIME-Studie eine ausreichend hohe Aussagekraft und ist deshalb für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab geeignet. Zudem spiegelt die PRIME-Studie die Versorgungsrealität wider. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

Der **erhebliche** Zusatznutzen begründet sich insbesondere auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit von Secukinumab in der PRIME-Studie (Evidenzstufe 1b) hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität:

Secukinumab ist Fumarsäureestern hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab signifikant früher patientenrelevante Verbesserungen der Hautsymptome (PASI 75, 90, 100) und Nagelsymptome (NAPSI 75, 90, 100) der Psoriasis mit hohen Effektstärken, teilweise sogar dramatischen Effekten. Die unter Secukinumab deutlich häufiger erzielte vollständige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen stellt einen erheblichen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusätzlich zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit:

Secukinumab ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab signifikant früher eine DLQI 0/1 Response. Dieses Zielkriterium entspricht einer nicht mehr durch die Erkrankung beeinträchtigten Lebensqualität und spiegelt somit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Zudem verfügt Secukinumab über ein günstigeres Sicherheitsprofil und erweist sich als gut verträglich. Insbesondere hinsichtlich der Inzidenz der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschieden sich Secukinumab und Fumarsäureester signifikant zugunsten von Secukinumab. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, traten unter Fumarsäureestern statistisch signifikant häufiger und statistisch signifikant früher auf als unter Secukinumab. Unter Therapie mit Secukinumab können folglich unerwünschte Ereignisse, die einen Therapiewechsel erforderlich machen und dadurch von großer klinischer Relevanz sind, in bedeutsamem Ausmaß vermieden werden.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1-12.

Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der ZVT

Endpunkt	Zusatznutzen Secukinumab vs. Fumarsäureester			
	MI	AO	Ereigniszeit	LOCF
Morbidität				
PASI 75 Response	+++	+++	+++	+++
PASI 90 Response	+++	+++	+++	+++
PASI 100 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 75 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 90 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 100 Response	=	=	=	+++
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
DLQI 0/1 Response	++	++	++	++
Verträglichkeit				
UE, die zum Studienabbruch führten	nicht zutreffend	++	++	nicht zutreffend
+++: Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT ++: Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT (+: Geringer Zusatznutzen gegenüber der ZVT) =: Kein Zusatznutzen nachweisbar				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen, der nach der AM-NutzenV als eine „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens (...), insbesondere (...) eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ definiert ist.

Die „große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ und die „langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ zeigt sich in den hohen Effektstärken der Responderraten des PASI und NAPSI, wie weiter oben im Abschnitt bereits erläutert wurde. Unterstützt werden diese durch die Responderraten des DLQI; die Verbesserung der Lebensqualität verdeutlicht eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“. Zudem werden unter Secukinumab unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten und damit einen Therapiewechsel erforderlich machten, in bedeutsamem Ausmaß (das RR zeigt hier eine 20-fache Überlegenheit von Secukinumab) reduziert.

Eine mögliche Modifikation dieser Effekte durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere der Patienten oder der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Studienzentrum erscheint unwahrscheinlich. Somit besteht der erhebliche Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Der Zusatznutzen ist folglich therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Subpopulation (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie) im Anwendungsgebiet.

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)

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie in Frage kommen. Das vorliegende Dossier bezieht sich somit ausschließlich auf Patienten der vom G-BA definierten Subpopulation A. Dies umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, abzüglich der Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

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)

Plaque-Psoriasis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung. Selbst Patienten, die regelmäßig von Dermatologen behandelt werden, weisen eine relativ hohe Krankheitsschwere sowie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität auf. Dies deutet darauf hin, dass die Behandlung der Patienten derzeit nicht effizient genug ist und daher eine Unterversorgung in Deutschland besteht. Die Plaque-Psoriasis wurde von der Weltgesundheitsorganisation als schwerwiegende Erkrankung eingestuft, deren Therapie verbessert werden sollte.

Um den therapeutischen Bedarf von Plaque-Psoriasis-Patienten zu decken, sind die folgenden Therapieziele zu berücksichtigen:

- Rasche und langfristige Minimierung der Krankheitsschwere
- Verbesserung der Lebensqualität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gute Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie

Diese Therapieziele werden mit Secukinumab erreicht:

Secukinumab zeigte für die Zielpopulation eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Morbidität (gemessen mittels PASI bzw. NAPSI). Unter Secukinumab konnte auch eine signifikant stärkere und schnellere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden (gemessen mittels DLQI 0/1). Neben der überlegenen Wirksamkeit erweist sich Secukinumab auch verträglicher als Fumarsäureester (gemessen als unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten).

Da Secukinumab spezifisch in den Entzündungsprozess der Plaque-Psoriasis eingreift, erfolgt eine gezielte Wirkung im Körper. Im Vergleich dazu haben konventionelle systemische Therapien eine breite immunmodulierende/-supprimierende Wirkung mit einem oftmals hohen Maß an Toxizität in der Langzeitanwendung, was Therapiewechsel erforderlich macht. TNF- α -Inhibitoren zeigen Folgeeffekte wie Immunogenitätsrisiken. Biologika verfügen in der Langzeitbetrachtung im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien über eine überlegene Sicherheit und Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	72.622 (19.800 bis 137.333)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	erheblich	72.622 (19.800 bis 137.333)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	21.104,24	1.532.632.117,28

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.532.632.117,28

Geben Sie in Tabelle 1-17 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	21.104,24	1.532.632.117,28
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.532.632.117,28

Geben Sie in Tabelle 1-19 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 1-19: 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 ^d	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c,d}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Fumarsäureester (Fumaderm [®])	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	1.104,60 – 6.086,85	80.218.261,20 – 442.039.220,70
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Ciclosporin (Sandimmun Optoral [®] Weichkapseln)	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	3.158,80 – 6.297,80	229.398.373,60 – 457.358.831,60
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Methotrexat (MTX HEXAL [®] Tabletten)	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	221,92 – 360,24	16.116.274,24 – 26.161.349,28
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Methotrexat (MTX HEXAL [®] Fertigspritze; metex [®] Fertigspritze, Methotrexat STADA [®] Fertigspritze)	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	579,16 – 2.231,20	42.059.757,52 – 162.034.206,40
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	Balneophototherapie ^e (z. B. Balneo-PUVA: Meladinine [®] Lsg. + UV-A)	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	2.930,14	212.792.627,08
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	orale PUVA (Meladinine [®] Tbl. + UV-A)	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	1.177,26	85.494.975,72

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Therapie		
A	Plaque-Psoriasis Subpopulation A	NB UV-B	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	424,14	30.801.895,08

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Modul 3, Abschnitt 3.2.3. und Abschnitt 3.2.5. dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

c: Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt wurde der Mittelwert der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation zugrunde gelegt (72.622)

d: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen addiert.

e: Für die Balneophototherapie wird beispielhaft die Balneo-PUVA-Therapie dargestellt, da die Kosten der drei Formen der Balneophototherapie identisch sind.

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)

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen IIb und IV des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

- Anwendung nur unter der Anleitung und Aufsicht eines erfahrenen Arztes.
- Lagerung im Kühlschrank bei 2-8°C originalverpackt und lichtgeschützt. Nicht einfrieren. Haltbarkeit: 18 Monate. Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen.
- Die Anwendung erfolgt als Langzeittherapie.
- Fertigspritze oder Fertigpen sind zur subkutanen Einmalinjektion vorgesehen. Betroffene Hautpartien zur Applikation sind zu vermeiden. Selbstapplikation durch Patienten ist nach ausreichender Schulung und Feststellung der Eignung möglich.
- Nach Auslassen einer Dosis nächste Dosis so bald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit dem behandelnden Arzt besprechen.
- Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.
- Gegenanzeigen
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Cosentyx[®]
 - Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei chronischer oder rezidivierender Infektion in der Vorgeschichte mit Vorsicht anwenden. Bei Zeichen oder Symptomen einer möglichen Infektion sollten die Patienten ärztlichen Rat einholen. Bei schwerwiegender Infektion Patienten engmaschig beobachten und die Behandlung bis zum Abklingen der Infektion unterbrechen.
- Bei Diagnose einer aktiven Tuberkulose nicht verabreichen. Bei latenter Tuberkulose ist vor Behandlungsbeginn eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.
- Die Verschreibung bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen und die Behandlung engmaschig überwacht werden.
- Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen Behandlung sofort abbrechen und geeignete Therapie initiieren.
- Es liegen keine ausreichenden Informationen vor zur Anwendung bei
 - Latex-sensitiven Patienten.
 - Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.
 - Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
 - Schwangeren Frauen. Anwendung bei Schwangeren daher vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und mindestens 20 Wochen nach der Behandlung zuverlässig verhüten.
- Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund potenzieller unerwünschter Reaktionen sind ein Einstellen des Stillens während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung oder ein Therapieabbruch unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko zu erwägen.
- Bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.
- Im Falle einer Überdosierung engmaschige Überwachung und Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie.
- Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln
 - Lebendimpfstoffe sollten nicht verabreicht werden.
 - Bei Behandlung mit Cytochrom-P450-Substraten mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, sollte bei Initiierung einer Cosentyx[®]-Therapie ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.