

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brodalumab (Kyntheum[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
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).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Population A1 –Vergleich Brodalumab gegen Ustekinumab und indirekter Vergleich Brodalumab gegen Fumaderm®	14
Tabelle 1-B: Population A2 – Direkter Vergleich Brodalumab gegen Ustekinumab.....	16
Tabelle 1-C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich für Population A1	19
Tabelle 1-D: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem direkten Vergleich für Population A2.....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-17RA	IL-17-Rezeptor A
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	least-square Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MWD	Mittelwertsdifferenz
NAPSI	Nail Psoriasis Area and Severity Index
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
PGA	Physician's Global Assessment
RAR	Retinsäurerezeptor (retinoic acid receptor)
RR	Relatives Risiko
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges' g
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries)
sPGA	static Physician's Global Assessment
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Th-Zellen	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschte Ereignisse
UV	Ultraviolett
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.

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:	LEO Pharma GmbH
Anschrift:	Frankfurter Str. 233 A 363263 Neu-Isenburg

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

Name:	Dr. med. Hans Joachim Hutt
Position:	Director Scientific Affairs
Adresse:	Frankfurter Str. 233 A 363263 Neu-Isenburg
Telefon:	(0049) 6102 – 201 251
Fax:	(0049) 6102 – 201 200
E-Mail:	HJHDE@leo-pharma.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma A/S
Anschrift:	Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark

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:	Brodalumab
Handelsname:	Kyntheum®
ATC-Code:	L04AC12

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)

Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) ist eine chronische, immunvermittelte Entzündungskrankung der Haut, die sich durch eine epidermale Hyperproliferation mit gestörter Differenzierung der Keratinozyten und einer ausgeprägten kutanen Entzündung und Gefäßneubildung zeigt. Die Entzündungssymptome der Psoriasis sind auf die Signalwirkung mehrerer IL-17-Liganden (IL-17A, IL-17F und IL-17A/F) zurückzuführen.

Brodalumab ist ein vollhumaner, rekombinanter, monoklonaler IgG2 Antikörper, der im Rahmen der Psoriasis-Therapie subkutan injiziert wird. Brodalumab bindet mit hoher Affinität an den IL-17-Rezeptor A (IL-17RA) und unterdrückt damit nachfolgend die biologische Aktivität verschiedener IL-17 Isoformen (IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL-17C und IL-17E). Es kommt zu einer Reduktion der Entzündung, der Hyperproliferation und der epidermalen Verdickung.

Die zugelassenen IL-17A-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab binden mit hoher Affinität und Spezifität an das Zykotin IL-17A. Brodalumab verhindert dagegen als Rezeptorblocker die Bindung der IL-17 Zytokine IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C und IL-17E an den IL-17-Rezeptor A auf den Keratinozyten und unterbricht damit gezielt das der Psoriasis zugrundeliegende Entzündungsgeschehen und weist so potentiell Behandlungsvorteile gegenüber einzelnen IL-17A-Inhibitoren auf.

Neben den Biologika kommen weitere Wirkstoffe für systemische Therapien der Plaque Psoriasis zur Anwendung: Apremilast (ein Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitor), Ciclosporin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(hemmt die Phosphatase-Aktivität des Calcium-Calmodulin-Calcineurin-Komplexes), Fumarsäureester (beeinflusst das intrazelluläre Redoxpotenzial über das Glutathionsystem), Methotrexat (ein Folsäureantagonist, mit kompetitiver Hemmung von Dihydrofolatreduktase), Phototherapie (verschiedene biologische Effekte, u.a. entzündungshemmend, Regulierung des Zellwachstums) und Retinoide (Inhibieren die Induktion von Th17-Zellen).

Neben den systemischen Therapien gibt es auch eine Reihe zugelassener Wirkstoffe für topische Therapien, die als Entzündungshemmer fungieren (Dithranol, Glukokortikoide, Vitamin D3 und Vitamin D-Analoga sowie Vitamin D-Analogen und Steroid), im Rahmen einer Phototherapie eingesetzt werden (Laserbehandlung) und zur Erhöhung der Effektivität einer UV-Therapie beitragen (Teer) oder die RAR- β und RAR- γ Retinsäurerezeptoren hemmen (Tazaroten).

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen treten bei den jeweiligen Wirkstoffen verschiedene zusätzliche Wirkungen und Nebenwirkungen auf.

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
Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	17.07.2017	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)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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	
A1	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneo-phototherapie, orale PUVA, Schmalband-UVB)
A2	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	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

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)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 07.12.2016 mit der Vorgangsnummer 2016-B-165 statt. In diesem Beratungsgespräch wurden die in Tabelle 1-7 benannten zVTs festgelegt.

LEO Pharma folgt für die beiden Populationen A1 und A2 dem Vorschlag des G-BA und wählt jeweils eine der benannten zVTs aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Basis der in der Literatur verfügbaren Evidenz, und um die Versorgungsrealität im deutschen GKV System zu berücksichtigen, wurde für Population A1 Fumarsäureester gewählt.

Da zwei direkte Vergleichsstudien Brodalumab versus Ustekinumab vorliegen (AMAGINE-2, AMAGINE-3) wurde Ustekinumab als zVT für Population A2 gewählt.

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)

Population A1

Für Population A1 wurde der patientenrelevante Zusatznutzen einer 12-wöchigen Behandlung mit Brodalumab gegenüber einer 16-wöchigen Behandlung mit der zVT Fumarsäureester mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo mithilfe der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE untersucht. Zusätzlich wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab anhand der randomisierten kontrollierten Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 über 52 Wochen dargestellt (Tabelle 1-A).

Mortalität

In Population A1 traten in den AMAGINE-Studien keine Todesfälle auf. In der BRIDGE-Studie trat ein Todesfall im Fumaderm[®]-Arm auf. Es wurden keine Effektschätzer berechnet (Tabelle 1-A).

Morbidität

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigten sich signifikant höhere Responderraten von Brodalumab gegenüber der zVT Fumaderm[®] für die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 und PGA-Response (siehe Tabelle 1-A).

Auch im Vergleich gegenüber Ustekinumab zeigte Brodalumab nach 52 Wochen signifikant höhere PASI-Responderraten (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Auch für den sPGA wurden höhere Responderraten gezeigt. Für den NPSI wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen nachgewiesen (siehe Tabelle 1-A).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im adjustierten indirekten Vergleich konnte der Endpunkt nicht untersucht werden, da für die zVT keine Daten für den Dermatology Life Quality Index (DLQI) vorliegen. Im Vergleich von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Brodalumab gegenüber Ustekinumab zeigte sich bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen an der DLQI-Response ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (siehe Tabelle 1-A).

Verträglichkeit

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (UE) und Studienabbruch aufgrund von UE ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm[®], für schwerwiegende UE (SUE) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Fumaderm[®] (siehe Tabelle 1-A). Unter den UE von besonderem Interesse zeigte sich für die Endpunkte Schmerzen im Oberbauch (RR=0,09; 95% KI [0,01; 0,81]), und Abdominalschmerz (RR=0,04 95% KI [0,01; 0,34]) ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm[®]. Für die weiteren UE von besonderem Interesse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1.4.1).

Im Vergleich gegenüber Ustekinumab zeigte sich für Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und Studienabbrüche aufgrund von UE kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab (siehe Tabelle 1-A). Bei den UE von besonderem Interesse zeigte sich für Candidose des Oropharynx mit einem RR von 3,04 (95% KI [1,30; 7,08]) ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab. Dieses UE ist typisch für Biologika, die am IL-17-Signalweg angreifen. Für die weiteren UE von besonderem Interesse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1).

Tabelle 1-A: Population A1 –Vergleich Brodalumab gegen Ustekinumab und indirekter Vergleich Brodalumab gegen Fumaderm[®]

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm ^{®1} Effektschätzer [95 %-KI]	Brodalumab vs. Ustekinumab ² Effektschätzer [95 %-KI]
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Tödliche UE	kein Effektschätzer berechnet	kein Effektschätzer berechnet
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer		
Erreichen des PASI 100	kein Effektschätzer berechnet	RR: 1,51 [1,21;1,87]* OR: 2,09 [1,40;3,10]*
Erreichen des PASI 90	RR: 4,48 [1,65; 12,17]* OR: 13,13[4,49; 38,38]*	RR: 1,24 [1,06;1,45]* OR: 1,73 [1,15;2,60]*
Erreichen des PASI 75	RR: 4,24 [2,43; 7,41]* OR: 22,40 [11,12; 45,12]*	RR: 1,24 [1,07;1,43]* OR: 1,78 [1,18;2,69]*
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 6,71 [3,39; 13,30]* OR: 23,02 [10,43; 50,80]*	RR: 1,25 [1,08; 1,46]* OR: 1,80 [1,20; 2,72]*
Absolute Veränderung im NAPSI im Vergleich zu Baseline	kein Effektschätzer berechnet	LS-MWD: -0,57 [-1,78; 0,64] SMD: 0,10 [-0,31; 0,5]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® ¹ Effektschätzer [95 %-KI]	Brodalumab vs. Ustekinumab ² Effektschätzer [95 %-KI]
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	kein Effektschätzer berechnet	RR: 1,27 [1,06; 1,53]* OR: 1,65 [1,11; 2,45]*
Verbesserung der Verträglichkeit³		
Gesamtrate UE	RR: 0,77 [0,63; 0,93] OR: 0,34 [0,20; 0,57]	RR: 0,99 [0,90;1,08] OR: 0,92 [0,55;1,53]
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,62 [0,11; 3,45] OR:0,62 [0,11; 3,57]	RR: 1,42 [0,60;3,35] OR: 1,45 [0,59;3,57]
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	kein Effektschätzer berechnet	RR: 2,89 [0,70;11,95] OR: 2,95 [0,70;12,53]
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 0,13 [0,02; 0,89] OR: 0,11 [0,02; 0,72]	RR: 6,94 [0,78;61,58] OR: 7,10 [0,79;64,06]
<p>* = signifikanter Vorteil Brodalumab;</p> <p>1: Indirekter Vergleich: Brodalumab gegenüber Fumarsäureester mittels Placebo als Brückenkomparator; eingeschlossene Studien: AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 (alle 12 Wochen), BRIDGE (16 Wochen);</p> <p>2: Vergleich Brodalumab gegenüber Ustekinumab, Meta-Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 (jeweils 52 Wochen) mit zufälligen Effekten;</p> <p>3: UE von besonderem Interesse nur im Freitext dargestellt</p>		

Population A2

Der patientenrelevante Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber der zVT Ustekinumab wurde im direkten Vergleich auf Grundlage von zwei randomisierten, kontrollierten Studien (AMAGINE-2 und AMAGINE-3) bewertet. Beide Studien folgten demselben Studiendesign, in dem zur Auswertung jeweils die Daten derjenigen Behandlungsarme herangezogen wurden, die eine kontinuierliche 52-wöchige Behandlung mit entweder 210 mg Brodalumab oder Ustekinumab erhielten. Die Ergebnisse sind nachfolgend beschrieben und in Tabelle 1-B dargestellt.

Mortalität

Im Ustekinumab-Arm ereigneten sich zwei Todesfälle. Es zeigte sich in Bezug auf Mortalität (Anzahl tödliche Ereignisse nach 52 Wochen) kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit 210 mg Brodalumab und Ustekinumab in Population A2 (siehe Tabelle 1-B).

Morbidität

Die PASI-Responderraten (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) wie auch die sPGA-Responder-rate (sPGA-Wert von 0 oder 1) zeigten in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab. Für den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NAPSI wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen nachgewiesen (siehe Tabelle 1-B).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) zeigte sich nach 52 Wochen in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (siehe Tabelle 1-B).

Verträglichkeit

Für die Gesamtrate UE, Therapieabbrüche bzw. Studienabbrüche aufgrund von UE zeigten sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach 52 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Ustekinumab (siehe Tabelle 1-B). Auch für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab (siehe Tabelle 1-B), dieses Ergebnis ist aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den Studien jedoch nur eingeschränkt interpretierbar: Während sich in Studie AMAGINE-2 mit einem RR von 0,62 (95% KI [0,23; 1,66]) kein signifikanter Unterschied zeigte, ergab sich in Studie AMAGINE-3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 4,10 (95% KI [1,09; 15,45]). Dabei waren die beobachteten Ereignisse in beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen typisch für die zugrundeliegende Erkrankung und es zeigte sich kein Muster für bestimmte Ereignisse. Für UE von besonderem Interesse zeigte sich für Hypersensibilität (SMQ) und Candidose des Oropharynx ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 5,36 (95% KI [1,45; 19,87] bzw. einem RR von 2,33 (95% KI [1,13; 4,81])). Die SMQ Hypersensibilität ist darauf ausgelegt, alle Arten von Fällen zu erfassen, die möglicherweise mit Hypersensibilitäts- und allergischen Reaktionen zusammenhängen. Häufig dient der Begriff „Hypersensibilität“ sehr allgemein zur Beschreibung einer großen Anzahl von Zuständen, die sich auf eine übertriebene Reaktion des Körpers auf einen Fremdstoff beziehen. Es gibt daneben eine Reihe weiterer SMQs, die für allergische Zustände bestehen (z. B. SMQ Anaphylaktische Reaktion, SMQ Angiooedem). Viele der in die SMQ Hypersensibilität einbezogenen Begriffe erlauben keine Unterscheidung zwischen Hypersensibilitäts- und allergischen Reaktionen und anderen Ursachen für ein gegebenes Ereignis und erfordern daher eine weitere Auswertung der von der SMQ aufgerufenen Fälle. Bei Candidose des Oropharynx handelt es sich um ein für Biologika, die am IL-17-Signalweg angreifen, typisches Ereignis. Für die weiteren UE von besonderem Interesse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1).

Tabelle 1-B: Population A2 – Direkter Vergleich Brodalumab gegen Ustekinumab

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab ¹ Effektschätzer [95 %-KI]
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)	
Tödliche UE	RR: 0,35 [0,02;7,21] OR: 0,35 [0,02;7,25]
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer	
Erreichen des PASI 100	RR: 2,26 [1,74; 2,92]*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab¹ Effektschätzer [95 %-KI]
	OR: 3,46 [2,33; 5,15]*
Erreichen des PASI 90	RR: 1,81 [1,49; 2,21]* OR: 3,03 [2,07; 4,43]*
Erreichen des PASI 75	RR: 1,51 [1,27; 1,80]* OR: 2,34 [1,61; 3,40]*
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 1,67 [1,39; 2,01]* OR: 2,75 [1,88; 4,01]*
Absolute Veränderung im NAPSI im Vergleich zu Baseline	LS-MWD: -0,51 [-1,73; 0,7], p=0,4024 SMD: -0,14[-0,53; 0,25]
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI	
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	RR: 1,52 [1,23; 1,87]* OR: 2,07 [1,42; 3,01]*
Verbesserung der Verträglichkeit²	
Gesamtrate UE	RR: 1,03 [0,95; 1,11] OR: 1,20 [0,72; 2,00]
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 1,23 [0,60; 2,52] OR: 1,25 [0,58; 2,68]
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	RR: 1,25 [0,40; 3,87] OR: 1,25 [0,39; 4,01]
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 3,49 [0,65; 18,87] OR: 3,55 [0,64; 19,55]
* = signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab; 1: direkter Vergleich: Brodalumab gegenüber Ustekinumab, Meta-Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 (jeweils 52 Wochen) mit zufälligen Effekten; 2: UE von besonderem Interesse nur im Freitext dargestellt	

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	ja
A2	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	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)

Population A1

Im indirekten Vergleich wurde mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Fumarsäureester nachgewiesen. Die im indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis klassifiziert. Da keine der Studien für den Nachweis eines unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Interventionen gepowert war, wird für Sicherheitsendpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der folgenden Tabelle 1-C werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zVT Fumarsäureester (Fumaderm®) für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen von Brodalumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. Dies basiert auf einem Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Brodalumab bei den krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 90 und PGA, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 75, einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Studienabbruch aufgrund von UE und Abdominalschmerz und einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Gesamtrate UE und Schmerzen im Oberbauch. Für die weiteren Endpunkte ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 1-C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich für Population A1

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Tödliche UE	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer		
Erreichen des PASI 100	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erreichen des PASI 90	RR: 4,48 (95 %-KI [1,65; 12,17]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 75	RR: 4,24 (95 %-KI [2,43; 7,41]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 6,71 (95 %-KI [3,39; 13,30]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Absolute Veränderung im NAPSII im Vergleich zu Baseline	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Gesamtrate UE	RR: 0,77 (95 %-KI [0,63; 0,93]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,62 (95 %-KI [0,11; 3,45]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 0,13 (95 %-KI [0,02; 0,89]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<i>UE von besonderem Interesse</i>		
Diarrhoe	RR: 0,84 (95 %-KI [0,26; 2,10]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schmerzen im Oberbauch	RR: 0,09 (95 %-KI [0,01; 0,81]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Abdominalschmerz	RR: 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,34]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Übelkeit	RR: 1,48 (95 %-KI [0,29; 7,59]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Flatulenz	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erbrechen	RR: 0,16 (95 %-KI [0,02; 1,66]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erythem	RR: 0,41 (95 %-KI [0,01; 12,61]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pruritus	RR: 1,01 (95 %-KI [0,37; 2,77]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Brennendes Gefühl auf der Haut	RR: 0,47 (95 %-KI [0,02; 14,55]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Nasopharyngitis	Aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den AMAGINE-Studien getrennte Analysen: <ul style="list-style-type: none"> • AMAGINE-1 vs. BRIDGE: RR: 8,68 (95 %-KI [0,42; 177,08]) • AMAGINE-2 vs. BRIDGE: RR: 1,93 (95 %-KI [0,64; 5,79]) • AMAGINE-3 vs. BRIDGE: RR: 0,60 (95 %-KI [0,23; 1,54]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hitzegefühl	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lymphopenie	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Eosinophilie	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Kopfschmerz	RR: 1,22 (95 %-KI [0,47; 3,18]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Population A2

In den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurde mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein beträchtlicher medizinischer patientenrelevanter Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab nachgewiesen. Die im direkten Vergleich betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Beleg klassifiziert. Da keine der Studien für den Nachweis eines unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Interventionen gewertet war, wird für Sicherheitsendpunkte ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet. Bei Heterogenität zwischen den Studien wird die Aussagekraft der Nachweise jeweils um eine Stufe heruntergestuft.

In der folgenden Tabelle 1-D werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des patientenrelevanten Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zVT Ustekinumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen von Brodalumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Dies basiert auf einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Brodalumab bei den krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 100, PASI 90 und PGA, einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 75, einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Lebensqualität gemäß DLQI, einem Hinweis auf einen höheren Schaden vom Ausmaß beträchtlich bei Hypersensibilität und einem Hinweis auf höheren Schaden vom Ausmaß gering bei Candidose des Oropharynx. Für Mortalität, NAPSI und die weiteren Verträglichkeitsendpunkte ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-D: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem direkten Vergleich für Population A2

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab¹ Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Tödliche UE	RR: 0,35 (95 %-KI [0,02;7,13]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer		
Erreichen des PASI 100	RR: 2,26 (95 %-KI [1,74; 2,92]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 90	RR: 1,81 (95 %-KI [1,49; 2,21]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 75	RR: 1,52 (95 %-KI [1,27; 1,81]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 1,67 (95 %-KI [1,39; 2,01]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Absolute Veränderung im NAPSII im Vergleich zu Baseline	MWD: -0,48 (95 %-KI [-1,72; 0,77]) SMD: -0,14 (95 %-KI [-0,53; 0,25]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	RR: 1,52 (95 %-KI [1,23; 1,87]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der Verträglichkeit		
Gesamtrate UE	RR: 1,03 (95 %-KI [0,94; 1,13]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE)	Aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den AMAGINE-Studien getrennte Analysen: <ul style="list-style-type: none"> • AMAGINE-2: RR: 0,62 (95 %-KI [0,23; 1,66]) • AMAGINE-3: RR: 4,10 (95 %-KI [1,09; 15,45]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen (aufgrund inkonsistenter Ergebnisse zwischen den Studien)
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	RR: 1,22 (95 %-KI [0,37; 4,00]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 3,49 (95 %-KI [0,65; 18,87]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab ¹ Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
<i>UE von besonderem Interesse</i>		
Morbus Crohn	RR: 5,18 (95 %-KI [0,21; 126,04]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)	RR: 0,43 (95 %-KI [0,09; 2,05]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hypersensibilität (SMQ)	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 5,36 [1,45; 19,87]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
Reaktion an der Injektionsstelle	RR: 0,40 (95 %-KI [0,05; 3,41]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)	RR: 0,58 (95 %-KI [0,02; 14,00]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämische Herzkrankheit (SMQ)	RR: 1,65 (95 %-KI [0,35; 7,77]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	RR: 1,17 (95 %-KI [0,76; 1,81]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Neutropenie	RR: 5,28 (95 %-KI [0,56; 49,92]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Candidose des Oropharynx	RR: 2,33 (95 %-KI [1,13; 4,81]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Höherer Schaden: Ausmaß gering
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	RR: 1,19 (95 %-KI [0,60; 2,34]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende Infektion (SOC)	RR: 5,22 (95 %-KI [0,55; 49,85]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)	RR: 1,09 (95 %-KI [0,13; 8,77]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
1: 52-wöchige Behandlung mit Brodalumab bzw. Ustekinumab; Effektschätzer aus der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten		

Die Subgruppenanalysen (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt signifikante Interaktionstests. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von Population A2 abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse konsistent zur Gesamtpopulation, so dass der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet wird.

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)

Brodalumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Das Kriterium „mittelschwer bis schwer“ wird über die Parameter „Body Surface Area“ (BSA) > 10 oder „PASI > 10 und einen DLQI > 10 definiert.

Diese Zielpopulation teilt sich auf in Population A1 (Patienten, die für eine systematische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) und Population A2 (Patienten, 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).

In Deutschland liegt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation A1 bei 22.499–156.014, davon sind 19.800–137.300 GKV-Patienten. In der Zielpopulation A2 liegt die Anzahl der Patienten bei 41.433–124.170, wovon 32.400–97.100 GKV-Patienten sind.

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)

Das primäre Therapieziel ist die möglichst dauerhafte Erscheinungsfreiheit, also die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Plaque-Psoriasis. Der Behandlungsbedarf besteht in der Regel lebenslang, da bisher keine Therapie verfügbar ist, die eine Heilung in Aussicht stellt. Derzeit sind der PASI und die Bestimmung des Anteils der erkrankten Körperoberfläche (BSA) die in Europa am häufigsten angewendeten Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrads der Psoriasis vulgaris. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität als weiterer wesentlicher Parameter der Krankheitsschwere wird überwiegend mittels des DLQI bestimmt. Daher werden diese Parameter auch zur Definition von Therapiezielen verwendet, wie z. B. in der deutschen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

S3-Leitlinie formuliert. In puncto Hauterscheinungen gilt das Erreichen einer PASI 75-Antwort, also eine mindestens 75 %-ige Reduktion des Ausgangswertes, als Therapieziel. Um eine etwaige Therapieanpassung frühzeitig einleiten zu können, wurde als Mindesttherapieziel die PASI 50-Antwort definiert. Wenn diese nicht erreicht wird, kann die Dosis und deren Intervalle patientenindividuell angepasst werden, sowie eine Kombinationstherapie oder ein Therapiewechsel erfolgen.

Das Therapieziel bzgl. Lebensqualität wird durch den DLQI definiert. Unter Therapie wird ein DLQI von 0 oder 1 angestrebt, womit keine Beeinträchtigung der Lebensqualität angezeigt wird. Ein DLQI unter 5 wird als Mindesttherapieziel angesehen.

Aus Ergebnissen der bundesweiten Versorgungsstudie „PsoReal“ aus dem Jahr 2008 wird deutlich, dass diese bisherigen Therapieziele bei der Hälfte der befragten Patienten nur zu mäßiger Patientenzufriedenheit führen. Knapp 29 % der Befragten waren eher unzufrieden oder sehr unzufrieden. So sind also nur etwa ein Fünftel der Patienten mit ihrer derzeitigen Therapie sehr zufrieden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brodalumab

Brodalumab zeigt für Population A1 Hinweise auf einen mindestens beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen in den Morbiditätsmaßen PASI 90, PASI 75 und PGA. Für Population A2 wurde mindestens ein beträchtlicher patientenrelevanter Zusatznutzen für die Morbiditätsmaße PASI 100, PASI 90, PASI 75 und PGA und gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) nachgewiesen. Eine Reduzierung der Hautveränderungen durch die Schuppenflechte um 90 % bzw. 100 % bedeutet für den Patienten das Erreichen einer nahezu bis vollständig erscheinungsfreien Haut. Überwiegend zeigte sich dabei kein Unterschied in der Kategorie Verträglichkeit. Insofern ist Brodalumab für beide Populationen besser als die jeweilige zVT geeignet, den therapeutischen Bedarf der Patienten gemessen an den genannten Kriterien zu decken. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brodalumab im Vergleich zur zVT wird für beide Populationen als beträchtlich angesehen.

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 in der Zielpopulation
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A1	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	19.800 – 137.300
A2	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	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 ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	beträchtlich	19.800 – 137.300
A2	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	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	beträchtlich	32.400 – 97.100
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 1-11 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 ^a	Kurzbezeichnung		
A1	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	23.258,30	460.514.340,00 – 3.193.364.590,00
A2	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	23.258,30	753.568.920,00 – 2.258.380.930,00
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.214.083.260 – 5.451.745.520

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	23.258,30	460.514.340,00 – 3.193.364.590,00
A2	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	23.258,30	753.568.920,00 – 2.258.380.930,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
1.214.083.260 – 5.451.745.520

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 ^a	Kurzbezeichnung				
A1	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	Fumarsäureester	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	997,40 – 5.984,39	19.748.520 – 821.656.747
		Ciclosporin		2.331,62 – 4.394,20	46.166.076 – 603.323.660
		Methotrexat ¹		43,19 – 193,02	855.162 – 26.501.646
		Phototherapie (Balneo-PUVA)		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
		Phototherapie (orale PUVA)		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
		Phototherapie (Schmalband-UVB)		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
A2	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	Adalimumab	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	21.545,50	698.074.200 – 2.092.068.050
		Infliximab		17.970,97	582.259.428 – 1.744.981.187
		Ustekinumab		20.423,40	661.718.160 – 1.983.112.140
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)

Aus der aktuellen Fachinformation für Kyntheum ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Kyntheum ist verschreibungspflichtig und für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahren ist. Kyntheum wird als subkutane Injektion verabreicht und soll nicht in schmerzempfindliche, geprellte, rote, harte, dicke, schuppige oder von Psoriasis betroffene Hautbereiche injiziert werden. Jede Fertigspritze ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt und darf nicht geschüttelt werden. Nach Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Kyntheum selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält. Die Patienten sind anzuweisen, die vollständige Menge an Kyntheum gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Umfassende Informationen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage enthalten.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Prolin, Glutamat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke], aktiver Morbus Crohn und klinisch bedeutende aktive Infektionen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sollten bei Patienten mit Morbus Crohn, Suizidgedanken und suizidalem Verhalten und chronischen oder rezidivierenden Infektionen, sowie bezüglich des Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl. Bei einer Verschlechterung der genannten Symptome sollte die Behandlung mit Kyntheum gegebenenfalls abgebrochen werden. Ebenso bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung mit 210 mg Brodalumab nicht angesprochen haben. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Kyntheum den Impfschutz der Patienten gemäß den lokalen Impfeempfehlungen zu aktualisieren. Kyntheum soll nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen verabreicht werden. Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen nach einer Kyntheum Exposition im dritten Trimenon sollte mit einem Arzt besprochen werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Genauere Informationen hierzu fasst die Fachinformation zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, soll die Bezeichnung und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels deutlich dokumentiert werden.

Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen, sowie Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Kyntheum sind in der Anlage II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinterlegt.