

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (SkyriziTM)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.05.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	41

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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse ^a für Teilanwendungsgebiet A für die Studie M16-178.....	19
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse ^a für Teilanwendungsgebiet B für die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2.....	25
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester aus der Studie M16-178	30
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2	34
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	38
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	39
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40

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
BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogen (EuroQol 5-Dimensions)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard-Ratio
IL	Interleukin
IPD	Individuelle Patientendaten
KI	Konfidenzintervall
MCS	Summenskala psychische Gesundheit des SF-36 (Mental Component Summary)
MWD	Mittelwertdifferenz
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UV-B	Schmalband-Ultraviolett B-Licht (Narrowband Ultraviolet B)
sPGA	static Physician's Global Assessment
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Summenskala körperliche Gesundheit des SF-36 (Physical Component Summary)
PSS	Psoriasis Symptoms Scale
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Preferred Term
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
Th17-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 17
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
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:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

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

Name:	Dr. Melanie Drechsler
Position:	Lead HTA & Health Outcomes
Adresse:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden
Telefon:	0611-1720-4380
Fax:	0611-1720-494380
E-Mail:	melanie.drechsler@abbvie.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen

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:	Risankizumab
Handelsname:	Skyrizi™
ATC-Code:	noch nicht vergeben

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)

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-Immunglobulin G1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität die p19-Untereinheit des Zytokins Interleukin (IL)-23 bindet.

Bei der Psoriasis trägt IL-23 zur Differenzierung, Reifung und Aktivierung der T-Helferzellen vom Typ 17 (Th17-Zellen) bei. Die durch IL-23 aktivierten Th17-Zellen schütten ihrerseits proinflammatorische Zytokine aus, die wiederum die Proliferation von Keratinozyten und deren Ausschüttung von Chemokinen stimulieren. Dies führt zu einer lokalen Amplifikation und anhaltenden chronischen Entzündungsreaktion.

Risankizumab inhibiert die durch IL-23 vermittelte Signalkaskade und greift so in einen zentralen Prozess der Entstehung und Aufrechterhaltung der Psoriasis ein.

Im Vergleich zu der von den konventionellen systemischen Therapien und Apremilast vermittelten eher unspezifischen Hemmung der Entzündungsreaktionen inhibiert Risankizumab spezifisch IL-23.

Die TNF-Inhibitoren Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol und Infliximab neutralisieren spezifisch TNF und greifen damit an einer anderen Stelle als Risankizumab ins Entzündungsgeschehen ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ixekizumab, Secukinumab und Brodalumab neutralisieren das Th17-Effektorzytokin IL-17. Eine Inhibition von IL-23, wie durch Risankizumab vermittelt, lässt breitere und länger anhaltende antiinflammatorische Effekte erwarten als die Blockade von IL-17.

Risankizumab grenzt sich von Ustekinumab ab, indem es selektiv die IL-23-spezifische p19-Untereinheit und nicht die mit IL-12 geteilte p40-Untereinheit bindet. Eine potenziell kontraproduktive Hemmung von antiinflammatorisch wirksamen IL-12 in Psoriasis-Patienten unter Risankizumab-Behandlung kann daher ausgeschlossen werden.

Mit Guselkumab und Tildrakizumab stehen zwei weitere IL-23-Inhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis zur Verfügung. Guselkumab und Tildrakizumab sind wie Risankizumab gegen IL-23 gerichtet.

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
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	26.04.2019	A-B
<ul style="list-style-type: none"> <u>Teilanwendungsgebiet A:</u> <i>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen</i> 		A
<ul style="list-style-type: none"> <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> <i>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben</i> 		B
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	Fumarsäureester ^b oder Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB ^c -UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab
B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten ZVT c: Schmalband-UV-B (311 nm)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB: narrow band; UV-B: Ultraviolett B; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beratung 2018-B-013

Die finale Dossierberatung erfolgte am 12.04.2018. Hier bestimmte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine systemische Therapie infrage kommen, ist:

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB¹-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

2. die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA² (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab.“

Änderung der ZVT durch den G-BA

Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse wurde AbbVie am 12.09.2018 über eine Änderung der ZVT informiert:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, ist:

Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB³-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab

2. die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, ist:

Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“

Teilanwendungsgebiet A: Berücksichtigung von Fumarsäureester

Nach Ansicht von AbbVie sollte Fumarsäureester als ZVT für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, weiterhin bestehen bleiben. Diese Änderung der ZVT kann weder mit Blick auf die für die Bestimmung der ZVT maßgeblichen gesetzlichen Regelungen – vor allem

¹ Schmalband-UV-B (311 nm)

² Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

³ Schmalband-UV-B (311 nm)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter dem Stichwort Versorgungsrealität – noch unter dem Gesichtspunkt des Vertrauensschutzes nachvollzogen werden.

Denn nach der zweimaligen Bestätigung von Fumarsäureester als einer Alternative der ZVT hat AbbVie eine Vergleichsstudie der Evidenzklasse I von Risankizumab gegen Fumarsäureester (Fumaderm[®]) im Sommer 2017 mit erheblichen finanziellen Investitionen begonnen. Das Design dieser klinischen Studie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 07.09.2016 mit dem G-BA besprochen. Diese in enger Zusammenarbeit mit dem G-BA gestaltete Studie ist explizit entsprechend den Anforderungen des deutschen Versorgungskontexts aufgesetzt. Ziel dieser Studie war es, den methodischen Anforderungen des AMNOG-Verfahrens gerecht zu werden und direkte Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse hat sich seit dem Beratungsgespräch am 12.04.2018 und dem Beschluss von Guselkumab vom 17.05.2018 nicht geändert. Im Beschluss zu Guselkumab vom 17.05.2018 wurde Fumarsäureester noch als ZVT vom G-BA bestimmt. Die Bestimmung von Fumarsäureester als eine ZVT ist sachgerecht und deckt sich mit dem deutschen Versorgungsalltag. Trotz der bereits erfolgten Nutzenbewertungsbeschlüsse für verschiedene Interleukin-Inhibitoren hat Fumarsäureester laut einer Verordnungsdatenanalyse aus 2018 einen Verordnungsanteil von mindestens 37 % in der Patientengruppe des Teilanwendungsgebiets A (sogenannte First-Line). Gemäß aktuellen Zahlen des deutschen Psoriasis-Registers macht in Teilanwendungsgebiet A Fumarsäureester sogar einen Verordnungsanteil von 54 % aus. Zudem entspricht die Behandlung mit Fumarsäureester nach wie vor dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, wie sich der aktuellen S3-Leitlinie zur Plaque-Psoriasis mit dem Stand Oktober 2017 entnehmen lässt.

Nach der Arzneimittelnutzenverordnung ist als ZVT vorzugsweise eine Therapie zu bestimmen, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Bei der Bestimmung der ZVT kann folglich nicht außer Betracht bleiben, dass Fumarsäureester im hier relevanten Anwendungsgebiet nach wie vor die meist verordnete Therapieoption ist. Bei einem aktuellen Verordnungsanteil von mindestens 37 % in einem der gesetzlichen Vorgabe des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse unterworfenen Markt, lässt sich aus Sicht von AbbVie nicht nachvollziehen, dass eine Behandlung mit Fumarsäureester nicht mehr dem maßgeblichen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis genügt.

Aus Sicht von AbbVie ist vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes kritisch zu hinterfragen, warum die den Versorgungsalltag prägende Standardtherapie mit Fumarsäureester aus dem Korb der ZVT herausgenommen wurde, nicht jedoch die laut einer Verordnungsdatenanalyse aus 2018 seltener verordneten Alternativen Ciclosporin (ca. 6 % der First-Line-Verordnungen) und Methotrexat (ca. 27 % der First-Line-Verordnungen), für die keine bessere Evidenz als für Fumarsäureester vorliegt und die zudem laut Leitlinie weniger für eine Langzeitanwendung geeignet erscheinen als Fumarsäureester.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt sollte aus Sicht von AbbVie aufgrund der Versorgungsrealität und des Vertrauensschutzes Fumarsäureester weiterhin als ZVT bestehen bleiben.

Es ergäbe sich somit als ZVT für Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen:

Fumarsäureester oder Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB⁴-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab.

Im vorliegenden Dossier erbringt AbbVie den Nachweis des Zusatznutzens

- für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A) gegenüber **Fumarsäureester**.
- für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B) gegenüber **Ustekinumab**.

⁴ Schmalband-UV-B (311 nm)

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)

Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen

Der Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester wird auf Basis der direkt vergleichenden Studie M16-178 für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A), abgeleitet.

Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die bislang keine systemische Therapie erhalten haben, untersucht. Die Behandlungsdauer der Studie betrug insgesamt 24 Wochen. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine 90 %ige Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) erreichten (PASI 90).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im folgenden Abschnitt werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) sowie für die Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird, dargestellt.

Mortalität

Es traten in der Studie keine Todesfälle auf.

Morbidität***PASI***

Risankizumab war Fumarsäureester hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) überlegen. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 100 zu Woche 24 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (50,0 % versus 5,0 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den PASI 100 zudem schneller als die Patienten im Fumarsäureester-Arm (mediane Zeit bis zum Erreichen 4,65 Monate versus NB⁵).

Auch der PASI 90 wurde zu Woche 24 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Fumarsäureester-Arm häufiger (83,3 % versus 10,0 %) und zudem auch schneller (2,79 Monate versus NB⁵) erreicht.

Der PASI 75 wurde ebenfalls zu Woche 24 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Fumarsäureester-Arm häufiger (98,3 % versus 33,3 %) und zudem auch schneller (1,87 versus 5,55 Monate) erreicht.

Body Surface Area (BSA)

Bezüglich der BSA zeigte sich für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Risankizumab (-19,84 versus -9,84).

Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz)

Bezüglich des Juckreizes war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (53,3 % versus 13,3 %). Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 im Risankizumab-Arm kürzer als im Fumarsäureester-Arm (5,40 Monate versus NB⁵).

PSS (Schmerz)

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (83,3 % versus 38,3 %). Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 im Risankizumab-Arm kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,73 versus 3,84 Monate).

⁵ NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

PSS (Rötung)

Der Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (58,3 % versus 8,3 %). Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 im Risankizumab-Arm kürzer als im Fumarsäureester-Arm (5,55 Monate versus NB⁶).

PSS (Brennen)

Der Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 31,7 %). Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 im Risankizumab-Arm kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,78 Monate versus NB⁶).

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (35,7 % versus 11,1 %).

Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)

Im Risankizumab-Arm waren zu Woche 24 mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) als im Fumarsäureester-Arm (73,7 % versus 30,4 %). Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 im Risankizumab-Arm kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,78 versus 5,59 Monate).

Gesundheitszustand

EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Es zeigte sich in der Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten anhand der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS nach 24 Wochen ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Risankizumab (28,41 versus 11,61).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Unter Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 als bei Behandlung mit Fumarsäureester (66,7 % versus 10,0 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den DLQI von 0 oder 1 zudem schneller als die Patienten im Fumarsäureester-Arm (5,42 Monate versus NB⁶).

⁶ NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Summenskala körperliche Gesundheit (Physical Component Summary; PCS) des Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Im Risankizumab-Arm war der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 (PCS) um mindestens 5 Punkte erreichen konnten, höher als im Fumarsäureester-Arm (65,0 % versus 33,3 %).

Bereits nach 3,84 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine Verbesserung des SF-36 (PCS) um mindestens 5 Punkte, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,68 Monaten lag.

Summenskala psychische Gesundheit (Mental Component Summary; MCS) des SF-36

Im Risankizumab-Arm war der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 (MCS) um mindestens 5 Punkte erreichen konnten, höher als im Fumarsäureester-Arm (68,3 % versus 43,3 %).

Unerwünschte Ereignisse***UE***

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant geringer als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 100,0 %). Zudem sind im Fumarsäureester-Arm UE statistisch signifikant früher aufgetreten als im Risankizumab-Arm (1,38 versus 0,59 Monate)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 3,5 %).

UE, die zum Therapieabbruch führten

Es gab im Risankizumab-Arm kein UE, das zum Therapieabbruch geführt hat. Im Gegensatz dazu war dies im Fumarsäureester-Arm bei fünf UE der Fall (0,0 % versus 8,8 %). Es ergab sich bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse, mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten mit dem UE Überempfindlichkeitsreaktionen war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 10,5 %). Im Fumarsäureester-Arm sind Überempfindlichkeitsreaktionen zudem statistisch signifikant früher aufgetreten als im Risankizumab-Arm.

Spezifische UE

Für folgende der aufgetretenen spezifischen UE (System Organ Class [SOC] und Preferred Term [PT]) gab es einen statistisch signifikanten Vorteil von Risankizumab gegenüber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fumarsäureester: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhoe, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz, Übelkeit), Gefäßerkrankungen (Hitzegefühl), Erkrankungen des Nervensystems (Schwindelgefühl), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Urtikaria) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse^a für Teilanwendungsgebiet A für die Studie M16-178

Endpunkt	Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Mortalität	
<i>Todesfälle</i>	RR: NB (0/60 vs. 0/57) ^b
Morbidität	
PASI	
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 24	RR: 9,91 [3,20; 30,71] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	HR: 10,72 [3,81; 30,17] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 24	RR: 8,36 [3,88; 18,00] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	HR: 7,41 [4,07; 13,51] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 24	RR: 1,96 [1,51; 2,54] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	HR: 7,49 [4,48; 12,51] < 0,001
BSA	
Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24	MWD: -10,00 [-12,90; -7,09] < 0,001 Hedges' g: -1,23 [-1,63; -0,84]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>PSS (Juckreiz)</i>	
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 24	RR: 3,99 [2,00; 7,93] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	HR: 4,03 [2,01; 8,11] < 0,001
<i>PSS (Schmerz)</i>	
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 24	RR: 2,18 [1,55; 3,06] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0	HR: 1,95 [1,24; 3,06] 0,003
<i>PSS (Rötung)</i>	
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 24	RR: 7,00 [2,95; 16,65] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0	HR: 3,97 [1,84; 8,57] < 0,001
<i>PSS (Brennen)</i>	
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 24	RR: 2,58 [1,74; 3,81] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0	HR: 2,05 [1,27; 3,32] 0,003
<i>NAPSI</i>	
Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 24	RR: 3,21 [1,17; 8,81] 0,023
<i>PSSI</i>	
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 24	RR: 2,44 [1,59; 3,73] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0	HR: 2,62 [1,54; 4,45] < 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>EQ-5D VAS</i>	
Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24	MWD: 16,80 [11,39; 22,21] < 0,001 Hedges' g: 1,13 [0,73; 1,52]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<i>DLQI</i>	
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24	RR: 6,66 [3,05; 14,52] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	HR: 4,85 [2,35; 9,98] < 0,001
<i>SF-36</i>	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline	RR: 1,95 [1,31; 2,92] 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	HR: 1,81 [1,10; 2,99] 0,020
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline	RR: 1,53 [1,10; 2,14] 0,013
Unerwünschte Ereignisse	
<i>UE</i>	HR: 0,37 [0,25; 0,55] < 0,001
<i>SUE</i>	HR: 0,45 [0,04; 4,99] 0,506
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>	HR: NB (0/60 vs. 5/57) ^b 0,018
<i>UE von speziellem Interesse</i>	
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)	HR: NB (0/60 vs. 0/57) ^b
schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)	HR: 1,83 [0,34; 10,01] 0,477

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Überempfindlichkeitsreaktionen	HR: 0,15 [0,02; 1,25] 0,042
hepatische Ereignisse	HR: 0,91 [0,13; 6,43] 0,925
Malignome	HR: NB (0/60 vs. 0/57) ^b
Spezifische UE	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR: 0,09 [0,05; 0,18] < 0,001
<i>Diarrhoe (PT)</i>	HR: 0,08 [0,03; 0,22] < 0,001
<i>Schmerzen Oberbauch (PT)</i>	HR: 0,03 [0,00; 0,21] < 0,001
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>	HR: NB (0/60 vs. 11/57) ^b < 0,001
<i>Übelkeit (PT)</i>	HR: NB (0/60 vs. 9/57) ^b 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC)	HR: 0,14 [0,05; 0,35] < 0,001
<i>Hitzegefühl (PT)</i>	HR: NB (0/60 vs. 23/57) ^b < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	HR: 0,25 [0,09; 0,67] 0,003
<i>Schwindelgefühl (PT)</i>	HR: NB (0/60 vs. 4/57) ^b 0,037
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	HR: 0,30 [0,11; 0,83] 0,014
<i>Urtikaria (PT)</i>	HR: NB (0/60 vs. 4/57) ^b 0,034
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR: NB (0/60 vs. 4/57) ^b 0,034
<p>a: Hier werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen sowie für Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird, dargestellt.</p> <p>b: Patienten mit Ereignis n/N im Risankizumab-Arm vs. Fumarsäureester-Arm</p>	

Endpunkt	Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; SF-36: Short Form-36 Health Survey; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental component summary; MWD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NB: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical component summary; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben

Der Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab wird auf Basis der direkt vergleichenden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B), abgeleitet⁷.

Bei UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Replikationsstudien der Phase-III, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind, untersuchen. Die Dauer der Studien betrug insgesamt 52 Wochen. Als koprimäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen PASI 90 erreichten und in Woche 16 einen static Physician's Global Assessment (sPGA) von 0 oder 1 hatten, definiert.

Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2, deren Durchführung aufgrund der Ähnlichkeit der Studien gerechtfertigt ist, herangezogen. Die Meta-Analyse erfolgte auf Basis individueller Patientendaten (IPD).

Im folgenden Abschnitt werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen sowie für die Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird, dargestellt.

Mortalität

Es traten in der relevanten Teilpopulation in Teilanwendungsgebiet B weder in der Studie UltIMMa-1 noch in der Studie UltIMMa-2 Todesfälle auf.

⁷ Für die Zusatznutzenableitung des Teilanwendungsgebiets B wurden die Patienten der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 herangezogen, die Teilanwendungsgebiet B entsprechen (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.2.1).

Morbidität

PASI

Risankizumab war Ustekinumab hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) überlegen. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 100 zu Woche 52 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm (63,2 % versus 22,9 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den PASI 100 zudem schneller als die Patienten im Ustekinumab-Arm (mediane Zeit bis zum Erreichen 3,88 Monate versus NB⁸).

Auch der PASI 90 wurde zu Woche 52 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Ustekinumab-Arm häufiger (84,2 % versus 42,9 %) und zudem auch schneller (2,73 versus 3,58 Monate) erreicht.

Die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 war bei einer Behandlung mit Risankizumab kürzer als bei einer Behandlung mit Ustekinumab (1,87 versus 2,23 Monate).

PSS (Juckreiz)

Bezüglich des Juckreizes war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 im Risankizumab-Arm kürzer als im Ustekinumab-Arm (3,71 versus 5,08 Monate).

PSS (Schmerz)

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0), war im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (82,6 % versus 54,3 %).

PSS (Rötung)

Der Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %).

PSS (Brennen)

Der Anteil der Patienten ohne Brennen zu Woche 52 (PSS Brennen von 0) war im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm (85,3 % versus 62,9 %).

PSSI

Im Risankizumab-Arm waren zu Woche 52 mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) als im Ustekinumab-Arm (83,6 % versus 56,1 %).

⁸ NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Bei Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 als bei Behandlung mit Ustekinumab (75,8 % versus 51,4 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den DLQI von 0 oder 1 zudem schneller als die Patienten im Ustekinumab-Arm (2,79 versus 3,65 Monate).

Unerwünschte Ereignisse

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (70,5 % versus 80,0 %).

SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (7,4 % versus 8,6 %).

UE, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von einem UE die Therapie abgebrochen haben, war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (0,5 % versus 2,9 %).

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse^a für Teilanwendungsgebiet B für die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität	
<i>Todesfälle</i>	RR: NB (0/190 versus 0/70) ^b
Morbidität	
<i>PASI</i>	
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	RR: 2,80 [1,80; 4,36] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	HR: 2,37 [1,62; 3,47] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	RR: 1,97 [1,49; 2,60] < 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	HR: 2,01 [1,47; 2,76] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	HR: 1,86 [1,38; 2,50] < 0,001
PSS (Juckreiz)	
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52	RR: 1,85 [1,36; 2,51] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	HR: 1,52 [1,10; 2,10] 0,011
PSS (Schmerz)	
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52	RR: 1,49 [1,20; 1,86] < 0,001
PSS (Rötung)	
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52	RR: 1,85 [1,37; 2,52] < 0,001
PSS (Brennen)	
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52	RR: 1,34 [1,11 ^c ; 1,63] 0,002
PSSI	
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 52	RR: 1,48 [1,17; 1,88] 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI	
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	RR: 1,47 [1,16; 1,86] 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	HR: 1,62 [1,16; 2,25] 0,006
Unerwünschte Ereignisse	
UE	RR: 0,88 [0,76; 1,02] 0,091
SUE	RR: 0,85 [0,34; 2,14] 0,738

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>	RR: 0,18 [0,02; 1,95] 0,159
UE von speziellem Interesse	
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)	RR: 3,35 [0,18; 61,35] 0,416
schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)	RR: 0,85 [0,23; 3,20] 0,813
Überempfindlichkeitsreaktionen	RR: 1,19 [0,40; 3,51] 0,759
hepatische Ereignisse	RR: 1,25 [0,27; 5,83] 0,777
Malignome	RR: 1,86 [0,09; 38,24] 0,688
<p>a: Hier werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen sowie für Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird, dargestellt.</p> <p>b: Patienten mit Ereignis n/N im Risankizumab-Arm vs. Ustekinumab-Arm</p> <p>c: 1,113 bei Rundung auf drei Kommastellen</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A	Ja: Beträchtlich
B	Teilanwendungsgebiet B	Ja: Beträchtlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Das Ziel einer Psoriasis-Therapie besteht laut S3-Leitlinie im Erreichen einer möglichst vollständigen Erscheinungsfreiheit und der weitest gehenden Abwesenheit von Symptomen der Psoriasis. Darüber hinaus soll die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung auf ein Minimum reduziert werden.

Über beide Teilanwendungsgebiete A und B (entsprechend der Gesamtheit der Population des Zulassungstextes) erzielt Risankizumab gegenüber der jeweiligen ZVT Fumarsäureester bzw. Ustekinumab eine bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Mit Risankizumab wird das Hautbild schnell und deutlich verbessert bis hin zum Erreichen einer langanhaltenden, nahezu vollständigen oder vollständigen Erscheinungsfreiheit. Durch Risankizumab wird das Hautbild auch in Körperregionen wie Kopfhaut und Nägel verbessert. Weiterhin bewirkt Risankizumab eine deutliche Verringerung der Symptome wie Juckreiz, Schmerzen, Rötung und Brennen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch Risankizumab so verbessert, dass sich Patienten durch ihre Erkrankung kaum oder gar nicht mehr beeinträchtigt fühlen. Diese Behandlungserfolge unter Risankizumab werden bei einem guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und mit einer patientenfreundlichen Injektionsfrequenz von alle zwölf Wochen nach Induktionsphase erzielt.

Insgesamt wird durch eine Therapie mit Risankizumab eine schnelle und langanhaltende Wirksamkeit, eine Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität bei einem guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und seltener Gabe erreicht.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen getrennt nach Teilanwendungsgebiet und jeweiliger ZVT abgeleitet.

Zusatznutzenableitung von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester im Teilanwendungsgebiet A

Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen lassen sich daher bei niedrig verzerrten Endpunkten (PASI, BSA, PSSI und NAPSI) Hinweise ableiten. Bei hoch verzerrten Endpunkten (PSS, EQ-5D VAS, DLQI, SF-36 und UE) ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das häufigere und schnellere Erreichen des **PASI 100**, **PASI 90** und **PASI 75** durch Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln.

Der Anteil der betroffenen Hautfläche (anhand **BSA**) wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich reduziert. Daher liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Das Symptom Juckreiz (anhand **PSS Juckreiz**) wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Die deutliche und schnellere Verringerung des Symptoms Schmerz (anhand **PSS Schmerz**), die durch Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester erreicht wird, begründet einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Das Symptom Rötung (anhand **PSS Rötung**) wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Das Symptom Brennen (anhand **PSS Brennen**) wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Fumarsäureester mehr Patienten ohne Nagelpsoriasis (anhand **NAPSI**). Insgesamt ist hinsichtlich der Nagelpsoriasis eine moderate Verringerung festzuhalten, welche einen **geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet.

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Fumarsäureester mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (anhand **PSSI**). Insgesamt ist hinsichtlich der Kopfhautpsoriasis eine deutliche und schnellere Verringerung festzuhalten, welche einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet.

Der Gesundheitszustand (anhand **EQ-5D VAS**) wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich verbessert. Daher liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Für Risankizumab liegt ein **erheblicher Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureester im Sinne einer bisher nicht erreichten großen und schnelleren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (anhand **DLQI**) vor.

Für Risankizumab liegt für den Endpunkt **SF-36 (PCS)** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gegenüber Fumarsäureester vor, da die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester zu einer deutlichen und schnelleren Verbesserung der körperlichen Gesundheit führt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die Anwendung von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester kommt es zu einer moderaten Verbesserung der psychischen Gesundheit (anhand **SF-36 [MCS]**). Dies begründet einen **geringen Zusatznutzen** von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Bezüglich der UE, SUE sowie der UE von speziellem Interesse lässt sich kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

Bezüglich der **UE, die zum Therapieabbruch führten**, lässt sich ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

Für den Endpunkt spezifische UE liegt für die **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**, die **SOC Gefäßerkrankungen** sowie die **SOC Erkrankungen des Nervensystems** jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Bei der **SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** zeigt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Für die **SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

Insgesamt zeigt Risankizumab verglichen mit Fumarsäureester eine Überlegenheit bezüglich einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes, einer deutlichen Verringerung von krankheitsspezifischen Symptomen, einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau ergeben sich für Risankizumab konsistent gute Ergebnisse mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in vielen Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen und einem erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit. Daher kann insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab im Vergleich zu **Fumarsäureester** abgeleitet werden.

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester aus der Studie M16-178

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)	Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)
<ul style="list-style-type: none"> • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) (Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen) • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 90 (Hinweis auf beträchtlichen 	keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)	Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)
<p>Zusatznutzen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 75 (Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen) • deutliche Reduktion der BSA (Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Juckreizes (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Schmerzes (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion der Rötung (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Brennens (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) • moderate Reduktion der Nagelpsoriasis (Hinweis auf geringen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion der Kopfhautpsoriasis (Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen) • deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) • bisher nicht erreichte große und schnellere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI (Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Verbesserung 	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)	Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)
<p>der körperlichen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • moderate Verbesserung der psychischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen) • Reduktion UE, die zum Therapieabbruch führten (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • deutliche Reduktion von spezifischen UE (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhoe, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz, Übelkeit) ○ Gefäßerkrankungen (Hitzegefühl) ○ Erkrankungen des Nervensystems (Schwindelgefühl) ○ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Urtikaria) ○ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 	
<p>BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; SF-36: Short Form-36 Health Survey; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Zusatznutzenableitung von Risankizumab gegenüber Ustekinumab im Teilanwendungsgebiet B

Da eine Meta-Analyse von zwei Studien (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das häufigere und schnellere Erreichen des **PASI 100**, **PASI 90** sowie das schnellere Erreichen des **PASI 75** durch Risankizumab gegenüber Ustekinumab begründet einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche sowie schnellere Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln.

Das Symptom Juckreiz (anhand **PSS Juckreiz**) wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Ustekinumab deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Die moderate Verringerung des Symptoms Schmerz (anhand **PSS Schmerz**), die durch Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab erreicht wird, begründet einen **geringen Zusatznutzen**.

Aufgrund der deutlichen Verringerung des Symptoms Rötung (anhand **PSS Rötung**), die durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Ustekinumab erreicht wird, liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Risankizumab vor.

Durch Risankizumab wird das Symptom Brennen (anhand **PSS Brennen**) im Vergleich zu Ustekinumab moderat verringert. Es liegt daher ein **geringer Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Ustekinumab mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (anhand **PSSI**). Insgesamt ist hinsichtlich der Kopfhautpsoriasis eine moderate Verringerung festzuhalten, welche einen **geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab begründet.

Für Risankizumab liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gegenüber Ustekinumab im Sinne einer bedeutsamen und deutlichen sowie schnelleren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (anhand **DLQI**) vor.

Bezüglich der UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten sowie der UE von speziellem Interesse lässt sich kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

Insgesamt zeigt Risankizumab verglichen mit Ustekinumab eine Überlegenheit bezüglich einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes, einer deutlichen Verringerung von krankheitsspezifischen Symptomen, einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein mit Ustekinumab vergleichbares Sicherheitsprofil.

In der Gesamtschau ergeben sich für Risankizumab konsistent gute Ergebnisse mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in vielen Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der Meta-Analyse von zwei Studien. Daher kann insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab)	Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab)
<ul style="list-style-type: none"> • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) (Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen) • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 90 (Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen) • schnelleres Erreichen von PASI 75 (Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Juckreizes (Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen) • moderate Reduktion des Schmerzes (Beleg für geringen Zusatznutzen) • deutliche Reduktion der Rötung (Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen) • moderate Reduktion des Brennens (Beleg für geringen Zusatznutzen) • moderate Reduktion der Kopfhautpsoriasis (Beleg für geringen Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen) 	keine
PASI: Psoriasis Area and Severity Index	

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

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

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

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers bezieht sich auf erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Darin inbegriffen sind zum einen erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A), als auch erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet 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)

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, für die derzeit keine Heilung möglich ist. Bei den meisten Patienten ist eine lebenslange Behandlung erforderlich.

Für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis stehen derzeit Phototherapien und die Gruppe der systemischen Therapien, die in konventionelle und biologische Therapien und die Therapie mit Apremilast unterteilt werden, sowie ggf. begleitende topische Therapien zur Verfügung.

Die genannten Therapien bergen verschiedene Limitationen wie unzureichendes Ansprechen, Wirkungsverlust im Laufe der Behandlung sowie die Entstehung von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen.

Es besteht daher ein hoher Bedarf an neuen Arzneimitteln, die ein dauerhaftes Ansprechen und ein gut verträgliches Sicherheitsprofil aufweisen. Insbesondere da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, sind Behandlungsalternativen notwendig, um auf einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlust der Wirksamkeit oder Unverträglichkeit reagieren und somit die Lebensqualität der Patienten mittel- und langfristig verbessern und erhalten zu können. Bei Patienten, bei denen schon eine oder mehrere Therapien versagt haben, ist ein Therapieerfolg oftmals schwieriger zu erreichen. Insbesondere für diese Patienten ist es durch den hohen Leidensdruck essentiell, eine schnell und langanhaltend wirksame Therapie zu erhalten.

Risankizumab zeigt eine schnelle und langanhaltende Wirksamkeit, eine bedeutsame Verbesserung klinischer Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Zudem ist die Anwendung patientenfreundlich, da sie lediglich alle zwölf Wochen nach Induktionsphase erforderlich ist.

Risankizumab deckt damit den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A), als auch von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B).

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	Teilanwendungsgebiet A	19.800 - 137.300 ^b
B	Teilanwendungsgebiet B	32.400 - 97.100 ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angaben entsprechend der Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab (Modul 3A) und dem entsprechenden Beschluss des G-BA c: Angaben entsprechend der Frühen Nutzenbewertung von Apremilast (Modul 3A) und dem entsprechenden Beschluss des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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	Teilanwendungsgebiet A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	beträchtlich	19.800 - 137.300
B	Teilanwendungsgebiet B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	beträchtlich	32.400 - 97.100
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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	Teilanwendungsgebiet A	25.013,57 €	495.268.686,00 € - 3.434.363.161,00 €
B	Teilanwendungsgebiet B	25.013,57 €	810.439.668,00 € - 2.428.817.647,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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
1.305.708.354,00 € - 5.863.180.808,00 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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	Teilanwendungsgebiet A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	25.013,57 €	495.268.686,00 € - 3.434.363.161,00 €
B	Teilanwendungsgebiet B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	25.013,57 €	810.439.668,00 € - 2.428.817.647,00 €

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
1.305.708.354,00 € - 5.863.180.808,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Teilanwendungsgebiet A	Fumarsäureester	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	1.137,53 € - 6.191,69 €	22.523.094,00 € - 850.119.037,00 €
		Adalimumab		13.897,84 €	275.177.232,00 € - 1.908.173.432,00 €
		Ciclosporin		2.809,70 € - 5.976,49 €	55.631.994,00 € - 820.571.436,27 €
		Ixekizumab		18.144,90 €	359.269.020,00 € - 2.491.294.770,00 €
		Methotrexat (Tabletten)		431,46 € - 569,62 €	8.542.908,00 € - 78.209.375,20 €
		Phototherapie		patientenindividuell	
		Secukinumab		21.162,24 €	419.012.352,00 € - 2.905.575.552,00 €
B	Teilanwendungsgebiet B	Secukinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	21.162,24 €	685.656.576,00 € - 2.054.853.504,00 €
		Adalimumab		13.897,84 €	450.290.016,00 € - 1.349.480.264,00 €
		Infliximab		24.712,26 €	800.677.224,00 € - 2.399.560.446,00 €
		Ixekizumab		18.144,90 €	587.894.760,00 € - 1.761.869.790,00 €
		Ustekinumab		20.785,63 €	673.454.412,00 € - 2.018.284.673,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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)

Risankizumab ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (zwei 75-mg-Injektionen), verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und übergewichtigen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Risankizumab durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose). Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird. Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfeempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, die bei 13 % der Patienten auftraten. Der Großteil aller Infektionen war nicht schwerwiegend, von leichtem bis moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab.