

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deucravacitinib (Sotyktu[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Deucravacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Meta-Analyse der Studien IM011046 und IM011047 (Teilanwendungsgebiet A)	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Deucravacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Meta-Analyse der Studien IM011046 und IM011047 (Teilanwendungsgebiet B)	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	Euro-Quality of Life 5-Dimensions
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events (schwere kardiovaskuläre Ereignisse)
MCS	Mental Component Summary
mNAPSI	Modified Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCS	Physical Component Summary
PGI-C	Patient's Global Impression of Change
PGI-S	Patient's Global Impression of Severity
pp-PASI	Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index
pp-PGA	Palmoplantar Physician's Global Assessment
PSSD	Psoriasis Symptoms and Signs Diary
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Bevorzugter Begriff
PUVA	Psoralen-UV-A-Therapie
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SF-36	36-Item Short Form Health Questionnaire
SOC	System-Organ-Klasse
sPGA	Static Physician's Global Assessment
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TB	Tuberkulose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TYK	Tyrosinkinase
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VTE	Venous Thromboembolic Events (Venöse Thromboembolie)
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 1-2) 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:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Deucravacitinib
Handelsname:	Sotyktu®
ATC-Code:	L04AA56
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43735
Pharmazentralnummer (PZN)	18073809: Packung mit 28 Filmtabletten à 6 mg Deucravacitinib 18073815: Packung mit 84 Filmtabletten à 6 mg Deucravacitinib
ICD-10-GM-Code	L40.0, Zusatzschlüssel: L40.70!
Alpha-ID	I126143

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Sotyktu[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. • Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. 	24.03.2023	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 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilanwendungsgebiet A</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder <u>Apremilast^c</u>
	<u>Teilanwendungsgebiet B</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab oder <u>Apremilast^c</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) sieht neben den vom G-BA festgelegten Wirkstoffen zusätzlich, wie in Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, Apremilast als relevante zVT für beide Teilanwendungsgebiete.

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

Laut Fachinformation von Sotyktu[®] ist Deucravacitinib zugelassen zur Anwendung

„bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen“.

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiets vorgenommen und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) bestimmt:

1. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen (**Teilanwendungsgebiet A**).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Deucravacitinib:

- Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

2. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (**Teilanwendungsgebiet B**).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Deucravacitinib:

- Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) sieht neben den vom G-BA festgelegten Wirkstoffen zusätzlich Apremilast als relevante zVT für beide Teilanwendungsgebiete.

Begründung für die Berücksichtigung von Apremilast

Laut Fachinformation ist Apremilast für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. Apremilast ist damit grundsätzlich in beiden für die Nutzenbewertung bestimmten Teilanwendungsgebieten indiziert.

Für seine Berücksichtigung als zVT spricht zudem die Therapie-Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie, die Apremilast als gleichrangig zu den Wirkstoffen der vom G-BA definierten zVT ansieht. Die Therapie mit Apremilast wird hier insbesondere für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine konventionelle Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erbracht hat, unverträglich oder kontraindiziert ist und die eine orale Therapieoption wünschen, empfohlen. Dies entspricht auch der Einschätzung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), wie eingeholt durch den G-BA im Rahmen der Beteiligung wissenschaftlicher Fachgesellschaften im Beratungsgespräch für Deucravacitinib. Apremilast wird von der DDG in diesem Zusammenhang als ähnlich erfolversprechend wie Ustekinumab, Infliximab oder Etanercept angesehen, bietet aber gegenüber diesen das Alleinstellungsmerkmal der oralen Formulierung.

Des Weiteren ist Apremilast eine bevorzugte Behandlungsalternative bei Patient:innen mit verschiedenen Komorbiditäten:

- Psoriasis-Arthritis – mit einer Prävalenz von 20 % eine der häufigsten Komorbiditäten der Plaque-Psoriasis
- Infektionskrankheiten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Malignomen
- Psoriatische Nagelbeteiligung
- Psoriatische Kopfhautbeteiligung
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
- Latente/behandelte Tuberkulose (TB)
- Vorgegangene Krebserkrankung
- Experimentelle Studien zeigen zudem potenziell vorteilhafte Wirkungen von Apremilast bei Patient:innen mit Atherosklerose sowie kein nephrotoxisches Potenzial

Als derzeit neben Deucravacitinib einzige zugelassene, orale, nicht konventionelle, systemische Therapieoption nimmt Apremilast in der Versorgung von Plaque-Psoriasis-Patient:innen einen besonderen Stellenwert ein.

Dies zeigt sich auch im regelhaften Einsatz im Versorgungsalltag. Aktuelle Zahlen des PsoBest-Registers von Januar 2023 lassen eine Einschätzung des Versorgungsanteils zu: Demnach wird Apremilast ähnlich häufig wie die Biologika Ixekizumab, Risankizumab, Tildrakizumab und Ustekinumab eingesetzt. Der Versorgungsanteil der in das PsoBest-Register eingeschlossenen Patient:innen von Apremilast an allen zielgerichteten Therapien (s. Abschnitt 3.2.2) beläuft sich auf etwa 7 %. Nur Adalimumab, Guselkumab und Secukinumab weisen höhere Versorgungsanteile auf. Weitere Biologika wie Bimekizumab, Brodalumab, Certolizumab, Etanercept oder Infliximab weisen im Gegensatz zu Apremilast deutlich geringere Versorgungsanteile auf. Das bestätigt sich auch in Analysen der Techniker Krankenkasse (TK) zur Versorgung der Patient:innen mit Psoriasis. Der Versorgungsanteil von Apremilast an allen zielgerichteten Therapien beläuft sich unter den im TK-Report eingeschlossenen Patient:innen auf etwa 8,6 %.

Aus diesen Gründen sieht BMS Apremilast als eine relevante Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Deucravacitinib an.

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)

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Deucravacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis basieren auf der Auswertung der beiden Studien IM011046 und IM011047. Hierbei handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib bei erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Beide Studien erlauben einen direkten Vergleich von Deucravacitinib gegenüber Apremilast.

Die Ergebnisse innerhalb der beiden Teilanwendungsgebiete im vorliegenden Dossier basieren jeweils auf einer Meta-Analyse der relevanten Teilpopulation der beiden Studien IM011046 und IM011047.

Teilanwendungsgebiet A

Im Teilanwendungsgebiet A, d.h. bei erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, wurden insgesamt 381 Patient:innen untersucht. Hiervon erhielten 260 Patient:innen Deucravacitinib und 121 Patient:innen Apremilast. In dieser Patientenpopulation zeigte die Behandlung mit Deucravacitinib gegenüber Apremilast die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

- Eine deutliche Reduktion der **allgemeinen Psoriasis-assoziierten Morbidität gemessen anhand des PASI** (PASI 75: RR [95 %-KI]=1,39 [1,13; 1,72]; PASI 90: RR [95 %-KI]=1,46 [1,04; 2,04]; PASI 100: RR [95 %-KI]=2,10 [1,05; 4,19])
- Eine deutliche Reduktion der **kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität gemessen anhand des PSSI** (PSSI 90: RR [95 %-KI]=1,44 [1,09; 1,90])
- Eine moderate Reduktion der **patientenberichteten Psoriasis-Symptomatik gemessen anhand des PSSD** (Verbesserung um ≥ 15 Punkte: RR [95 %-KI]=1,26 [1,03; 1,54])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Einen deutlichen Vorteil bei der **krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des DLQI** (DLQI 0/1: RR [95 %-KI]=1,79 [1,25; 2,57])
- Eine deutliche Reduktion des Risikos für unerwünschte Ereignisse in den **SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“** (RR [95 %-KI]=0,44 [0,30; 0,66]) und **„Erkrankungen des Nervensystems“** (RR [95 %-KI]=0,42 [0,24; 0,76])

Diesen Vorteilen von Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast steht lediglich eine geringfügige Zunahme des Risikos für unerwünschte Ereignisse (UE) in der **SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“** gegenüber, in der jedoch im Deucravacitinib-Arm keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auftraten (RR [95 %-KI]=1,53 [1,11; 2,11]).

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Deucravacitinib gegenüber Apremilast findet sich in der folgenden Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Deucravacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Meta-Analyse der Studien IM011046 und IM011047 (Teilanwendungsgebiet A)

Endpunkt	Effektschätzer (Deucravacitinib vs. Apremilast) RR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Todesfälle	1,00 [0,05; 19,45]; p=1,0000	Zusatznutzen nicht belegt	–
Morbidität			
Allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität		Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
PASI 75	1,39 [1,13; 1,72]; p=0,0022		
PASI 90	1,46 [1,04; 2,04]; p=0,0266		
PASI 100	2,10 [1,05; 4,19]; p=0,0358		
sPGA 0/1 (supportiv dargestellt)	1,61 [1,22; 2,12]; p=0,0009		
Kopfhautspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität		Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
PSSI 90	1,44 [1,09; 1,90]; p=0,0106		
Nagelspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität		Zusatznutzen nicht belegt	–
mNAPSI 75	0,78 [0,45; 1,36]; p=0,3840		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Deucravacitinib vs. Apremilast) RR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Palmoplantare Psoriasis-assoziierte Morbidität pp-PGA 0/1	1,05 [0,69; 1,60]; p=0,8081	Zusatznutzen nicht belegt	–
Patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik Verbesserung des PSSD-Total-Scores um ≥ 15 Punkte ^b Verbesserung des PGI-S um ≥ 2 Punkte (supportiv dargestellt) Mindestens moderate Verbesserung gemäß PGI-C (supportiv dargestellt)	1,26 [1,03; 1,54]; p=0,0215 1,92 [1,10; 3,33]; p=0,0210 1,37 [1,03; 1,83]; p=0,0326	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Patientenberichteter Gesundheitszustand Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte ^b	0,82 [0,53; 1,25]; p=0,3542	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität DLQI-0/1-Ansprechen	1,79 [1,25; 2,57]; p=0,0015	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität Verbesserung des SF-36 PCS um $\geq 9,4$ Punkte ^b Verbesserung des SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte ^b	1,04 [0,57; 1,88]; p=0,9021 1,30 [0,62; 2,73]; p=0,4793	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt	– –
Verträglichkeit			
Unerwünschte Ereignisse	1,01 [0,87; 1,17]; p=0,9042	– ^a	–
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe PT Übelkeit	0,44 [0,30; 0,66]; p=0,0001 0,36 [0,19; 0,71]; p=0,0028 0,12 [0,04; 0,37]; p=0,0002	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SOC Erkrankungen des Nervensystems PT Kopfschmerzen	0,42 [0,24; 0,76]; p=0,0038 0,30 [0,15; 0,63]; p=0,0013	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,53 [1,11; 2,11]; p=0,0103	Geringerer Nutzen (Ausmaß: gering)	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Deucravacitinib vs. Apremilast) RR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,62 [0,14; 2,74]; p=0,5315	Zusatznutzen nicht belegt	–
Schwere unerwünschte Ereignisse	1,40 [0,29; 6,84]; p=0,6755	Zusatznutzen nicht belegt	–
Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse	0,42 [0,16; 1,05]; p=0,0636	Zusatznutzen nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und weitere relevante Ereignisse			
Hautereignisse	1,96 [0,76; 5,08]; p=0,1639	Zusatznutzen nicht belegt	–
Infektionsereignisse	0,70 [0,12; 4,14]; p=0,6950		–
Malignitäten	0,68 [0,09; 4,90]; p=0,6977		–
Venöse Thromboembolien (VTE)	1,00 [0,05; 19,42]; p=1,0000		–
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	1,00 [0,05; 19,42]; p=1,0000		–
<p>^a Gesamtrate der UE ist nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend den Vorgaben der Nutzendossiervorlage</p> <p>^b Entspricht 15 % der Skalenspannweite</p> <p>Sämtliche Angaben beziehen sich auf die Meta-Analyse basierend auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. basierend auf den Ergebnissen im Zeitraum bis Woche 24 (Todesfälle und UE). Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Ergebnisse von Patient:innen, die die Studientherapie vor Woche 24 abbrachen oder aus anderen Gründen einen fehlenden Wert aufwiesen, mittels NRI ersetzt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: Euro-Quality of Life 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MCS: Mental Component Summary; mNAPSI: Modified Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; pp-PGA: Palmoplantar Physician's Global Assessment; pp-PASI: Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptoms and Signs Diary; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: Bevorzugter Begriff; sPGA: Static Physician's Global Assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Questionnaire; SOC: System-Organ-Klasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Teilanwendungsgebiet B

Im Teilanwendungsgebiet B, d.h. bei erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wurden insgesamt 397 Patient:innen untersucht. Hiervon erhielten 263 Patient:innen Deucravacitinib und 134 Patient:innen Apremilast. In dieser Patient:innenpopulation zeigte die Behandlung mit Deucravacitinib gegenüber Apremilast die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

- Eine deutliche Reduktion der **allgemeinen Psoriasis-assoziierten Morbidität gemessen anhand des PASI** (PASI 75: RR [95 % KI]=1,63 [1,27; 2,07]; PASI 90: RR [95 % KI]=2,02 [1,35; 3,04])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Eine deutliche Reduktion der **kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität gemessen anhand des PSSI** (PSSI 90: RR [95 % KI]=1,89 [1,38; 2,58])
- Eine moderate Reduktion der **patientenberichteten Psoriasis-Symptomatik gemessen anhand des PSSD** (PSSD-Total-Score: RR [95 % KI]=1,31 [1,05; 1,63])
- Eine deutliche Verbesserung des **patientenberichteten Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS** (EQ-5D VAS: RR [95 % KI]=1,73 [1,14; 2,64])
- Eine deutliche Verbesserung der **krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des DLQI** (DLQI 0/1: RR [95 % KI]=2,30 [1,54; 3,43])
- Eine deutliche Verbesserung der **allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 PCS** (SF-36 PCS: RR [95 % KI]=2,07 [1,23; 3,50])
- Eine deutliche Reduktion des Risikos für UE in der **SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“** (RR [95 % KI]=0,55 [0,37; 0,84])

Signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Deucravacitinib zeigten sich nicht.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Deucravacitinib gegenüber Apremilast findet sich in der folgenden Tabelle 1-8.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Deucravacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Meta-Analyse der Studien IM011046 und IM011047 (Teilanwendungsgebiet B)

Endpunkt	Effektschätzer (Deucravacitinib vs. Apremilast) RR [95 % KI]; p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Todesfälle	0,40 [0,04; 3,93]; p=0,4348	Zusatznutzen nicht belegt	–
Morbidität			
Allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität		Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
PASI 75	1,63 [1,27; 2,07]; p<0,0001		
PASI 90	2,02 [1,35; 3,04]; p=0,0007		
PASI 100	1,79 [0,84; 3,82]; p=0,1318		
sPGA 0/1 (supportiv dargestellt)	1,80 [1,33; 2,44]; p=0,0002		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Deucravacitinib vs. Apremilast) RR [95 % KI]; p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Kopfhautspezifische Psoriasis-assozierte Morbidität PSSI 90	1,89 [1,38; 2,58]; p<0,0001	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Nagelspezifische Psoriasis-assozierte Morbidität mNAPSI 75	1,43 [0,80; 2,56]; p=0,2317	Zusatznutzen nicht belegt	–
Palmoplantare Psoriasis-assozierte Morbidität pp-PGA 0/1	1,28 [0,72; 2,30]; p=0,4028	Zusatznutzen nicht belegt	–
Patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik Verbesserung des PSSD-Total-Scores um ≥ 15 Punkte ^b Verbesserung des PGI-S um ≥ 2 Punkte (supportiv dargestellt) Mindestens moderate Verbesserung gemäß PGI-C (supportiv dargestellt)	1,31 [1,05; 1,63]; p=0,0161 2,13 [1,17; 3,87]; p=0,0136 1,56 [1,13; 2,16]; p=0,0068	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Patientenberichteter Gesundheitszustand Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte ^b	1,73 [1,14; 2,64]; p=0,0103	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität DLQI-0/1-Ansprechen	2,30 [1,54; 3,43]; p<0,0001	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität Verbesserung des SF-36 PCS um $\geq 9,4$ Punkte ^b Verbesserung des SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte ^b	2,07 [1,23; 3,50]; p=0,0064 1,48 [0,72; 3,03]; p=0,2892	Beträchtlicher Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt	Beleg –

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Deucravacitinib vs. Apremilast) RR [95 % KI]; p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Verträglichkeit			
Unerwünschte Ereignisse	1,00 [0,86; 1,16]; p=0,9836	– ^a	–
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,55 [0,37; 0,84]; p=0,0056	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
PT Diarrhoe	0,45 [0,23; 0,87]; p=0,0181		
PT Übelkeit	0,15 [0,06; 0,43]; p=0,0003		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2,28 [0,50; 10,42]; p=0,2863	Zusatznutzen nicht belegt	–
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,51 [0,13; 2,00]; p=0,3325	Zusatznutzen nicht belegt	–
Zum Therapieabbruch führende unerwünschter Ereignisse	0,66 [0,25; 1,72]; p=0,3952	Zusatznutzen nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und weitere relevante Ereignisse		Zusatznutzen nicht belegt	–
Hautereignisse	1,58 [0,77; 3,26]; p=0,2118		
Infektionsereignisse	2,54 [0,40; 16,22]; p=0,3231		
Malignitäten	0,40 [0,04; 3,93]; p=0,4348		
Venöse Thromboembolien (VTE)	1,00 [0,05; 18,63]; p=1,0000		
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	0,36 [0,05; 2,61]; p=0,3117		–
<p>^a Gesamtrate der UE ist nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend den Vorgaben der Nutzendossievorlage</p> <p>^b Entspricht 15 % der Skalenspannweite</p> <p>Sämtliche Angaben beziehen sich auf die Meta-Analyse basierend auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. basierend auf den Ergebnissen im Zeitraum bis Woche 24 (Todesfälle und UE). Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Ergebnisse von Patient:innen, die die Studientherapie vor Woche 24 abbrachen oder aus anderen Gründen einen fehlenden Wert aufwiesen, mittels NRI ersetzt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: Euro-Quality of Life 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MCS: Mental Component Summary; mNAPSI: Modified Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; pp-PGA: Palmoplantar Physician's Global Assessment; pp-PASI: Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptoms and Signs Diary; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: Bevorzugter Begriff; sPGA: Static Physician's Global Assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Questionnaire; SOC: System-Organ-Klasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilanwendungsgebiet A</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	ja
	<u>Teilanwendungsgebiet B</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	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)

Deucravacitinib ist der erste orale TYK2-Inhibitor zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. Gegenüber Apremilast zeigt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Dieser basiert auf einer konsistent guten Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Einzelnen ermöglicht die Behandlung mit Deucravacitinib:

- eine deutliche Reduktion der allgemeinen Psoriasis-assoziierten Morbidität (Teilanwendungsgebiet A und B)
- eine deutliche Reduktion der kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität (Teilanwendungsgebiet A und B)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine moderate Reduktion der patientenberichteten Psoriasis-Symptomatik (Teilanwendungsgebiet A und B)
- eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Teilanwendungsgebiet A und B) sowie der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Teilanwendungsgebiet B)
- eine deutliche Verbesserung des patientenberichteten Gesundheitszustands (Teilanwendungsgebiet B)
- eine bessere Verträglichkeit als Apremilast insbesondere im Hinblick auf Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Teilanwendungsgebiet A und B) und Erkrankungen des Nervensystems (Teilanwendungsgebiet A)

Durch die konsistent gute Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, adressiert Deucravacitinib den derzeit unzureichend gedeckten therapeutischen Bedarf in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis für Patient:innen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Darüber hinaus erweitert Deucravacitinib durch den neuartigen Wirkmechanismus (TYK2-Inhibition) und die orale Darreichungsform das Therapiespektrum um eine innovative und einfach anzuwendende Behandlungsalternative.

Der Zusatznutzen von Deucravacitinib wurde auf Grundlage der beiden großen Phase-III-RCT IM011046 und IM011047 bestimmt, deren Ergebnisse mit Hilfe einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden. Insgesamt ergibt sich aus der verbesserten Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit von Deucravacitinib gegenüber Apremilast in Verbindung mit der hohen Aussagekraft und Konsistenz der zugrundeliegenden Studien in beiden Teilanwendungsgebieten ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Eine detaillierte Begründung für die Bewertung des Zusatznutzens findet sich in den folgenden Abschnitten.

Teilanwendungsgebiet A

Mortalität

Im Teilanwendungsgebiet A gab es keine Todesfälle. Ein **Zusatznutzen oder Schaden** von Deucravacitinib in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität liegen Ergebnisse zur allgemeinen, zur kopfhautspezifischen, zur nagelspezifischen und zur palmoplantaren Psoriasis-assoziierten Morbidität sowie zur patientenberichteten Symptomatik und zum patientenberichteten Gesundheitszustand vor.

Allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität

In Bezug auf die allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität zeigten sich für alle drei untersuchten Ansprechkriterien des PASI (PASI 75, PASI 90, PASI 100) signifikante Vorteile von deutlichem Ausmaß für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast. So war die Wahrscheinlichkeit ein PASI-75-Ansprechen zu erreichen unter Deucravacitinib 39 % höher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

als unter Apremilast. In Bezug auf das PASI-90- und PASI-100-Ansprechen zeigte sich unter Deucravacitinib eine im Vergleich zu Apremilast um 46 % bzw. um 110 % höhere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens. Diese Vorteile werden auch durch positive Ergebnisse zum sPGA 0/1 gestützt, der in beiden Studien jeweils gemeinsam mit dem PASI 75 als koprimary Endpunkt fungierte.

Kopfhautspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität

Konsistent zur Verringerung der allgemeinen Psoriasis-assoziierten Morbidität zeigen auch die Analysen zur kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität einen signifikanten Vorteil von Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast, der im Ausmaß als moderat bewertet wird. Die Wahrscheinlichkeit, ein PSSI-90-Ansprechen zu erreichen, war unter Deucravacitinib 44 % höher als unter Apremilast.

Nagelspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität

In Bezug auf die nagelspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität, bewertet anhand des mNAPSI, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Deucravacitinib und Apremilast festgestellt werden.

Palmoplantare Psoriasis-assoziierte Morbidität

In Bezug auf die palmoplantare Psoriasis-assoziierte Morbidität, bewertet anhand des pp-PGA, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Deucravacitinib und Apremilast festgestellt werden.

Patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik

Die patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik wurde anhand des PSSD-Total-Scores bewertet, wobei als Ansprechkriterium eine Verbesserung von ≥ 15 Punkten gewählt wurde (≥ 15 % der Gesamtspanne der Skala). Für dieses Ansprechkriterium wurde ein signifikanter Vorteil von moderatem Ausmaß für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit einer entsprechenden Verbesserung war unter Deucravacitinib 26 % höher als unter Apremilast. Dieser Vorteil wird durch positive Ergebnisse zu den beiden Instrumenten PGI-S und PGI-C gestützt.

Patientenberichteter Gesundheitszustand

In Bezug auf den patientenberichteten Gesundheitszustand, bewertet anhand der EQ-5D VAS, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Deucravacitinib und Apremilast festgestellt werden.

Fazit zur Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens von Deucravacitinib gegenüber Apremilast, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der klinisch relevanten Verbesserung der allgemeinen Psoriasis-assoziierten Morbidität (PASI) beruht. Gleichzeitig bewirkt Deucravacitinib eine moderate Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Hinblick auf die Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität (PSSI) sowie in Hinblick auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik (PSSD). Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken.

In der Nutzendimension Morbidität ergibt sich damit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** anzusehen ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität liegen sowohl Ergebnisse zur krankheitsspezifischen als auch zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Bezug auf die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich anhand des DLQI 0/1 ein statistisch signifikanter und deutlicher Vorteil für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast. So war die Wahrscheinlichkeit ein DLQI-0/1-Ansprechen zu erreichen unter Deucravacitinib 79 % höher als unter Apremilast.

Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Bezug auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten anhand des SF-36 PCS und MCS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Deucravacitinib und Apremilast festgestellt werden.

Fazit zur Lebensqualität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Lebensqualität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Apremilast, die auf einer klinisch relevanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI) beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken.

In der Nutzendimension Lebensqualität ergibt sich damit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** anzusehen ist.

Verträglichkeit

Der Zusatznutzen von Deucravacitinib in der Dimension Verträglichkeit wurde auf Grundlage der Gesamtraten der UE, insbesondere der SUE, der schweren UE sowie der zum Therapieabbruch führenden UE, bewertet. Des Weiteren wurden Unterschiede bei UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von speziellem Interesse (Hautereignisse, Infektionsereignisse, Malignitäten) und weitere relevante Ereignisse (VTE und MACE) einbezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse unter Deucravacitinib und Apremilast war vergleichbar. Auf Ebene der SOC ergab sich zudem unter Deucravacitinib eine signifikante Reduktion des Risikos für UE aus den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Risiko für Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ war unter Deucravacitinib 56 % niedriger als unter Apremilast. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf die PT „Diarrhoe“ und „Übelkeit“ zurückzuführen, deren Risiko unter Deucravacitinib mit einer Reduktion um 64 % bzw. 88 % ebenfalls deutlich vermindert war.

Das Risiko für Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ war unter Deucravacitinib 58 % niedriger als unter Apremilast. Die Unterschiede in dieser SOC lassen sich insbesondere durch Unterschiede beim PT „Kopfschmerzen“ erklären, dessen Risiko unter Deucravacitinib um 70 % vermindert war.

Bezüglich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Deucravacitinib. Das Risiko für entsprechende UE war unter Deucravacitinib 53 % höher als unter Apremilast.

SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE, UE von speziellem Interesse und weitere relevante Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insbesondere lagen auch keine Unterschiede in Bezug auf die UE von speziellem Interesse (Hautereignisse, Infektionsereignisse, Malignitäten) und die weiteren relevanten Ereignisse (VTE und MACE) vor.

Fazit zur Verträglichkeit

In der Nutzendimension Verträglichkeit ergibt sich damit auf Basis der Vorteile bei den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ ein **Beleg** für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** anzusehen ist.

Fazit

Die für die Nutzenbewertung von Deucravacitinib vorgelegte Meta-Analyse weist entsprechend des niedrigen Verzerrungspotenzials der beiden zugrunde liegenden RCT IM011046 und IM011047 eine hohe Aussagekraft auf und entspricht dem Evidenzgrad 1a der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Bei allen relevanten Endpunkten zur Bewertung des Zusatznutzens liegen statistisch homogene Ergebnisse vor. In Bezug auf untersuchte Subgruppen liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der Meta-Analyse ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Deucravacitinib im Teilanwendungsgebiet A. Insbesondere führte die Anwendung von Deucravacitinib zu einer deutlichen Verbesserung der allgemeinen Psoriasis-assoziierten und der kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität sowie einer moderaten Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik. Die Behandlung mit Deucravacitinib ging des Weiteren mit einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen einher. Darüber hinaus war das Risiko von Erkrankungen des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen des Nervensystems im Vergleich zu Apremilast beträchtlich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Den Vorteilen von Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast steht lediglich eine geringfügige Zunahme des Risikos für Infektionen und parasitäre Erkrankungen gegenüber.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ergibt sich damit in **Teilanwendungsgebiet A** entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Deucravacitinib.

Teilanwendungsgebiet B***Mortalität***

Im Teilanwendungsgebiet B trat im Beobachtungszeitraum ein Todesfall im Apremilast-Arm auf. Ein **Zusatznutzen oder Schaden** von Deucravacitinib in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität liegen Ergebnisse zur allgemeinen, zur kopfhautspezifischen, zur nagelspezifischen und zur palmoplantaren Psoriasis-assoziierten Morbidität sowie zur patientenberichteten Symptomatik und zum patientenberichteten Gesundheitszustand vor.

Allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität

In Bezug auf die allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität zeigten sich beim PASI 75 und PASI 90 signifikante Vorteile für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast. So war die Wahrscheinlichkeit ein PASI-75-Ansprechen zu erreichen unter Deucravacitinib 63 % höher und die Wahrscheinlichkeit ein PASI-90-Ansprechen zu erreichen unter Deucravacitinib 102 % höher als unter Apremilast. Konsistent zu den Ergebnissen für den PASI 75 und PASI 90 war auch der Anteil der Patient:innen mit einem PASI-100-Ansprechen unter Deucravacitinib erkennbar höher als unter Apremilast, der Unterschied war hier jedoch statistisch nicht signifikant. Die Vorteile beim PASI 75 und PASI 90 werden auch durch positive Ergebnisse zum sPGA 0/1 gestützt, der jeweils in beiden Studien gemeinsam mit dem PASI 75 als koprimärer Endpunkt fungierte.

Kopfhautspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität

Konsistent zur Verringerung der allgemeinen Psoriasis-assoziierten Morbidität zeigen auch die Analysen zur kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität einen signifikanten Vorteil von deutlichem Ausmaß für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast. Die Wahrscheinlichkeit, ein PSSI-90-Ansprechen zu erreichen, war unter Deucravacitinib 89 % höher als unter Apremilast.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Nagelspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität*

In Bezug auf die nagelspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität, bewertet anhand des mNAPSI, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Deucravacitinib und Apremilast festgestellt werden.

Palmoplantare Psoriasis-assoziierte Morbidität

In Bezug auf die palmoplantare Psoriasis-assoziierte Morbidität, bewertet anhand des pp-PGA, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Deucravacitinib und Apremilast festgestellt werden.

Patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik

Die patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik wurde anhand des PSSD-Total-Scores bewertet, wobei als Ansprechkriterium eine Verbesserung von ≥ 15 Punkten gewählt wurde (≥ 15 % der Gesamtspanne der Skala). Für dieses Ansprechkriterium wurde ein signifikanter Vorteil von moderatem Ausmaß für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit einer entsprechenden Verbesserung war unter Deucravacitinib 31 % höher als unter Apremilast. Dieser Vorteil wird auch durch positive Ergebnisse zu den Instrumenten PGI-S und PGI-C gestützt.

Patientenberichteter Gesundheitszustand

Der patientenberichtete Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D VAS bestimmt, wobei als Ansprechkriterium eine Verbesserung von ≥ 15 Punkten gewählt wurde (≥ 15 % der Gesamtspanne der Skala). Für dieses Ansprechkriterium wurde ein signifikanter Vorteil von deutlichem Ausmaß für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit einer entsprechenden Verbesserung war unter Deucravacitinib 73 % höher als unter Apremilast.

Fazit zur Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Deucravacitinib gegenüber Apremilast, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der klinisch relevanten Verbesserung der allgemeinen (PASI) und der kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität (PSSI) sowie dem patientenberichteten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) beruht. Darüber hinaus bewirkt Deucravacitinib eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Hinblick auf die patientenberichtete Psoriasis-Symptomatik (PSSD). Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken.

In der Nutzendimension Morbidität ergibt sich damit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** anzusehen ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität liegen sowohl Ergebnisse zur krankheitsspezifischen als auch zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In Bezug auf die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich anhand des DLQI 0/1 ein statistisch signifikanter und deutlicher Vorteil für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast. So war die Wahrscheinlichkeit, ein DLQI-0/1-Ansprechen zu erreichen, unter Deucravacitinib 130 % höher als unter Apremilast.

Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den SF-36 bestimmt, wobei als Ansprechkriterium für den SF-36 PCS eine Verbesserung von $\geq 9,4$ Punkten und für den SF-36 MCS eine Verbesserung von $\geq 9,6$ Punkten gewählt wurde, was ≥ 15 % der jeweiligen Skalenspannweite entspricht. Während beim SF-36 MCS kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde, ergab sich beim SF-36 PCS ein signifikanter Vorteil von deutlichem Ausmaß für Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast. Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung des SF-36 PCS um $\geq 9,4$ Punkte zu erreichen, war unter Deucravacitinib 107 % höher als unter Apremilast.

Fazit zur Lebensqualität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Lebensqualität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Apremilast, die auf einer klinisch relevanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI) und der körperlichen Komponente der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 PCS) beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken.

In der Nutzendimension Lebensqualität ergibt sich damit **Beleg** für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** anzusehen ist.

Verträglichkeit

Der Zusatznutzen von Deucravacitinib in Bezug auf die Verträglichkeit wurde auf Grundlage der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, insbesondere der SUE, der schweren UE sowie der zum Therapieabbruch führenden UE bewertet. Des Weiteren wurden Unterschiede bei UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von speziellem Interesse (Hautereignisse, Infektionsereignisse, Malignitäten) und weitere relevante Ereignisse (VTE und MACE) mit einbezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse unter Deucravacitinib und Apremilast war vergleichbar. Auf Ebene der SOC ergab sich zudem unter Deucravacitinib eine signifikante Reduktion des Risikos für UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Das Risiko für ein entsprechendes Ereignis war unter Deucravacitinib 45 % niedriger als unter Apremilast. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf die PT „Diarrhoe“ und „Übelkeit“ zurückzuführen, deren Risiko unter Deucravacitinib mit einer Reduktion um 55 % bzw. 85 % ebenfalls deutlich vermindert war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE, UE von speziellem Interesse und weitere relevante Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insbesondere lagen auch keine Unterschiede in Bezug auf die UE von speziellem Interesse (Hautereignisse, Infektionsereignisse, Malignitäten) und die weiteren relevanten Ereignisse (VTE und MACE) vor.

Fazit zur Verträglichkeit

In der Nutzendimension Verträglichkeit ergibt sich damit auf Basis des Vorteils in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein **Beleg** für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** anzusehen ist.

Fazit

Die für die Nutzenbewertung von Deucravacitinib vorgelegte Meta-Analyse weist entsprechend des niedrigen Verzerrungspotenzials der beiden zugrunde liegenden RCT IM011046 und IM011047 eine hohe Aussagekraft auf und entspricht dem Evidenzgrad 1a der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Bei allen relevanten Endpunkten zur Bewertung des Zusatznutzens liegen statistisch homogene Ergebnisse vor. In Bezug auf untersuchte Subgruppen liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der Meta-Analyse ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Deucravacitinib im Teilanwendungsgebiet B. Insbesondere führt die Anwendung von Deucravacitinib zu einer deutlichen Verbesserung der allgemeinen und der kopfhautspezifischen Psoriasis-assoziierten Morbidität und des patientenberichteten Gesundheitszustands, einhergehend mit einer moderaten Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik. Die Behandlung mit Deucravacitinib ging des Weiteren mit deutlichen Vorteilen hinsichtlich sowohl der krankheitsspezifischen als auch der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen einher. Darüber hinaus war das Risiko von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts im Vergleich zu Apremilast beträchtlich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Demgegenüber stehen keine negativen Effekte durch Deucravacitinib.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ergibt sich damit in **Teilanwendungsgebiet B** entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Deucravacitinib.

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)

Laut Fachinformation von Sotyktu® ist Deucravacitinib angezeigt zur Anwendung

„bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen“.

Demnach besteht die Zielpopulation von Deucravacitinib aus erwachsenen Patient:innen, die an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis leiden und für eine systemische Therapie infrage kommen.

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zudem eine Aufteilung des Anwendungsgebiets in die folgenden Teilanwendungsgebiete vorgenommen:

- A. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen
- B. Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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)

Therapeutischer Bedarf in der Plaque-Psoriasis

Die Plaque-Psoriasis ist eine schwerwiegende, chronische Erkrankung, die die Patient:innen nicht nur körperlich belastet und mit einer Reihe von Komorbiditäten einhergeht (z. B. metabolisches Syndrom, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen), sondern auch mit verschiedenen psychischen Leiden (z. B. Depressionen) verbunden ist.

Als schwerwiegende chronische Erkrankung erfordert die Plaque-Psoriasis in der Regel eine Dauertherapie. Auch wenn verschiedene therapeutische Optionen für die Behandlung zur Verfügung stehen, berichten Patient:innen jedoch häufig über Unterversorgung und Nichtbehandlung: Etwa drei von vier Patient:innen mit einer mittelschweren oder schweren Plaque-Psoriasis erhalten keine systemische Therapie, obwohl diese indiziert wäre. Ein Großteil der systemisch behandelten Patient:innen erhält eine konventionelle Therapie, obwohl eine zielgerichtete Therapie mit Biologika oder Small Molecule indiziert ist. Unter anderem kann diese Unterversorgung in den unterschiedlich stark ausgeprägten Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit, der Sicherheit oder der Art der Verabreichung der bisher verfügbaren systemischen Therapieoptionen begründet sein.

Konventionelle systemische Therapien haben sich in der Praxis bewährt und besitzen ein gut bekanntes Sicherheitsprofil, werden heutzutage aber nicht mehr als ausreichend wirksam zum Erreichen der Therapieziele der Plaque-Psoriasis angesehen (und werden aufgrund dessen vom G-BA auch im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant betrachtet). Zielgerichtete Therapien wiederum haben die Versorgung der Patient:innen mit Plaque-Psoriasis durch ihre gute Wirksamkeit deutlich verbessert. Entweder geht die stärkere Wirksamkeit der zielgerichteten Therapien jedoch mit spezifischen schwerwiegenden Nebenwirkungen und zusätzlichen Hürden durch ihre Applikationsform einher (Biologika) oder sie sind einfach und sicherer anzuwenden, erfüllen aber nicht immer die Wirksamkeitsansprüche der Patient:innen und Ärzt:innen (Apremilast). Darüber hinaus können bei Biologika potenziell zu Wirkverlusten führende immunogene Reaktionen, wie zum Beispiel die Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern, deren Anwendung einschränken.

Dies zeigt, dass für die Behandlung der Plaque-Psoriasis – trotz der vorhandenen Behandlungsalternativen – ein hoher Bedarf an Therapieoptionen besteht, die eine gute und langanhaltende Wirksamkeit, eine gute Lebensqualität, ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und eine möglichst einfache Einnahme kombinieren, und dadurch eine frühzeitige Anwendung ermöglichen. Des Weiteren besteht ein hoher Bedarf an gut wirksamen, innovativen Therapien, die therapieerfahrenen Patient:innen, die auf eine Reihe zielgerichteter Therapien nicht mehr ansprechen, durch ihren neuen Wirkmechanismus eine weitere Option für die Behandlung bieten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Deucravacitinib

Deucravacitinib stellt als oraler, niedermolekularer und hoch selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase 2 eine neue Therapieoption für Patient:innen mit Plaque-Psoriasis dar. Mit seinem innovativen Wirkmechanismus erweitert Deucravacitinib essenziell die therapeutischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Optionen für erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Deucravacitinib zeigt eine überzeugende Wirksamkeit in den klinischen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studien IM011046 und IM011047 (vgl. Modul 4). So erwies sich Deucravacitinib in diesen Studien gegenüber dem Small Molecule Apremilast im Hinblick auf die allgemeine Psoriasis-assoziierte Morbidität (PASI) sowie die kopfhautspezifische Psoriasis-assoziierte Morbidität (PSSI) und die patientenberichtete Symptomatik (PSSD-Total-Score) als deutlich überlegen. Die Verringerung der Symptomlast durch Deucravacitinib ging mit einer deutlichen Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI) im Vergleich zu Apremilast einher. Darüber hinaus spielen immunogene Reaktionen (z. B. Bildung von Anti-Drug-Antikörpern) bei dem Small Molecule Deucravacitinib keine Rolle. Ein Wirkverlust und der daraus resultierende Behandlungswechsel werden dadurch potenziell vermieden.

Zudem weist Deucravacitinib ein unauffälliges Sicherheitsprofil auf. So war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in den Studien IM011046 und IM011047 unter Deucravacitinib auf einem ähnlichen Niveau wie unter dem als sehr sicher geltenden Apremilast. Verträglichkeitsaspekte wie gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, aber auch Kopfschmerzen, die bei der Behandlung mit Apremilast häufig auftreten, wurden unter Deucravacitinib zudem deutlich seltener beobachtet.

Im Gegensatz zu bereits in anderen Indikationen zugelassenen JAK-Inhibitoren, die mit unterschiedlichen Affinitäten an die jeweiligen Januskinasen binden, ist Deucravacitinib durch die Bindung an die regulatorische Domäne hochselektiv für TYK2 und verringert bei Verwendung therapeutischer Dosen potenziell das Risiko von Off-Target-Effekten wie der Hemmung von JAK1, JAK2 und JAK3, die ihrerseits zu Nebenwirkungen bei Patient:innen führen können. Das Risiko für Hautereignisse, Infektionsereignisse, maligne Ereignisse sowie für venöse Thromboembolien (VTE) und Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), die zu den typischen Nebenwirkungen der JAK-Inhibitoren zählen, war in den Studien IM011046 und IM011047 unter Deucravacitinib nicht signifikant höher als während der Behandlung mit dem in dieser Hinsicht weitgehend unauffälligen Apremilast (vgl. Modul 4.1 ff).

Deucravacitinib zeichnet sich durch seine einfache, einmal tägliche, orale Darreichungsform aus. Für Patient:innen steht damit erstmals eine Therapie mit überzeugender Wirksamkeit und vorteilhaftem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil in Kombination mit einer patientenfreundlichen Darreichungsform zur Verfügung, die Belastungen potenziell verhindert und zu einem besseren Therapieerfolg beitragen kann. Im Gegensatz zu Apremilast bedarf es keiner Dosisstufung. Im übergreifenden Vergleich mit anderen zielgerichteten Therapieformen ist der Aufwand des Monitorings geringer.

Mit der Zulassung von Deucravacitinib, des ersten und derzeit einzigen TYK2-Inhibitors, steht Patient:innen im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis damit eine neue Therapieoption mit innovativem Wirkmechanismus zur Verfügung, die eine überzeugende Wirksamkeit mit einem unauffälligen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sowie einer einfachen oralen Darreichungsform verbindet und dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Deucravacitinib setzt sich in seiner Gesamtheit durch die genannten Charakteristika von bisher verfügbaren Therapiealternativen ab und bietet sowohl für therapienaive als auch therapieerfahrene Patient:innen eine langfristig wertvolle Therapieoption. Dadurch adressiert Deucravacitinib den hohen therapeutischen Bedarf der bislang unzureichend versorgten Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilanwendungsgebiet A</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	8.288 (8.111 – 8.468)
	<u>Teilanwendungsgebiet B</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	19.118 (18.848 – 19.391)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<u>Teilanwendungsgebiet A</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	Entspricht Kurzbezeichnung	Beträchtlich	8.288 (8.111–8.468)
	<u>Teilanwendungsgebiet B</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Entspricht Kurzbezeichnung	Beträchtlich	19.118 (18.848–19.391)
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 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilanwendungsgebiet A</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	13.153,51 €
	<u>Teilanwendungsgebiet B</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	13.153,51 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient:in 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<u>Teilanwendungsgebiet A</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.	Adalimumab (bspw. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A	12.609,87 €
		Guselkumab (Tremfya [®])		17.110,83 €
		Ixekizumab (Taltz [®])		16.583,23 €
		Secukinumab (Cosentyx [®])		17.857,96 €
		Apremilast (Otezla [®])		10.838,24 €
A	<u>Teilanwendungsgebiet B</u> Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Adalimumab (bspw. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet B	12.609,87 €
		Brodalumab (Kyntheum [®])		17.333,92 €
		Guselkumab (Tremfya [®])		17.110,83 €
		Infliximab (Remsima [®])		16.358,18 €
		Ixekizumab (Taltz [®])		16.583,23 €
		Ustekinumab (Stelara [®])		21.218,31 €
		Secukinumab (Cosentyx [®])		17.857,96 €
		Risankizumab (Skyrizi [™])		18.163,81 €
		Apremilast (Otezla [®])		10.838,24 €
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)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Sotyktu®.

Anwendungsgebiet

Sotyktu® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ist 6 mg zum Einnehmen einmal täglich. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden und dürfen nicht zerstoßen, zerschnitten oder gekaut werden. Wenn ein/eine Patient:in nach 24 Wochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen aufweist, sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Gegenanzeigen

In den folgenden Fällen sollte Deucravacitinib nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose (TB)).

Überdosierung / Spezielle Notfallmaßnahmen

Deucravacitinib wurde gesunden Proband:innen in Einzeldosen von bis 40 mg (> das 6-Fache der für den Menschen empfohlenen Dosis von 6 mg/Tag) und in mehreren Dosen von bis zu 24 mg/Tag (12 mg zweimal täglich) über einen Zeitraum von 14 Tagen verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität aufgetreten ist. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patient:innen auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten. Durch eine Dialyse wird Deucravacitinib nicht in wesentlichem Umfang aus dem systemischen Kreislauf entfernt.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte unter der Anleitung und Überwachung eines Arztes oder einer Ärztin eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis hat. Darüber hinaus enthält die Fachinformation keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Bei Deucravacitinib (Sotyktu[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel, dass der Verschreibungspflicht unterliegt.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Der EPAR von Deucravacitinib (Sotyktu[®]) enthält keinen Anhang IV.

Informationen zum EU-Risk-Management-Plan

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im EPAR enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden potenziellen Risiken:

- Wichtige potenzielle Risiken:
 - Schwere Infektionen
 - Malignitäten
 - MACE
 - VTE
- Fehlende Informationen:
 - Verwendung in der Schwangerschaft und Laktation
 - Langfristige Sicherheit

Die hier genannten potenziellen Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Deucravacitinib bekannt.

Bekannte Abweichungen für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.