



(20311/ 20316) Cosentyx/ -SensoReady

Cosentyx 1/ 2 Fertigspritze/n 150mg/1 ml, Cosentyx/ -SensoReady 1/ 2 Auto-Injektor 150mg/1 ml

Neuaufnahme* in die Spezialitätenliste (SL) in der Indikation Plaque-Psoriasis, Erweiterung der Limitierung in den beiden Indikationen Psoriasis Arthritis und ankyloisierende Spondylitis (Morbus Bechterew), Aufnahme von 1-er Packungen in die SL.

*Die SL-Aufnahme von Cosentyx/ -SensoReady per 1. April 2015 in der Indikation Plaque-Psoriasis erfolgte befristet bis zum 31. Oktober 2016.

1 Zulassung Swissmedic

Cosentyx/ -SensoReady wurde von Swissmedic per 20. Februar 2015 mit folgender Indikation zugelassen: *Cosentyx/ -SensoReady ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer **Plaque-Psoriasis** indiziert, die auf andere systemische Therapien einschliesslich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder die diese Therapien nicht tolerieren.*

Cosentyx/ -SensoReady wurde von Swissmedic per 07. Oktober 2016 für folgende zwei neue Indikationen zugelassen: *Cosentyx/ -SensoReady, alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver **Psoriatischer Arthritis** indiziert, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) angesprochen haben.*

*Cosentyx/ -SensoReady ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver **ankyloisierender Spondylitis** indiziert, die unzureichend auf konventionelle Therapie (beispielsweise NSAIDs) angesprochen haben.*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

In der bisherigen Indikation Plaque-Psoriasis wurde die Wirksamkeit von Cosentyx in zwei Vergleichsstudien geprüft, wobei sich Cosentyx im Vergleich zu zwei anderen Therapien als überlegen erwiesen hat. In den beiden neuen Indikationen Psoriasis Arthritis und ankyloisierende Spondylitis wurde Cosentyx vs. Placebo untersucht.

Indikation Plaque-Psoriasis

1.) FIXTURE Studie: Cosentyx vs. Enbrel (Etanercept)

Wichtigste Ergebnisse der FIXTURE Studie (s. Fachinformation):

	Woche 12		Woche 52	
	Secukinumab 300mg n (%)	Etanercept 50mg/ Wo n (%)	Secukinumab 300mg n (%)	Etanercept 50mg/ Wo n (%)
PASI 75 Ansprechen	249 (77,1%)	142 (44,0%)	254 (78,6%)	179 (55,4%)
IGA mod 2011 An- sprechen 0 od 1	202 (62,5%)	88 (27,2%)	219 (67,8%)	120 (37,2%)

2.) CLEAR Studie: Cosentyx vs. Stelara (Ustekinumab)

Thaçi D et al., J Am Acad. Dermatol. 2015:

Design: Randomisierte, doppelblinde, Vergleichsstudie (Phase III) über 52 Wochen in welcher Cosentyx vs. Stelara (Ustekinumab) verglichen wurde.

Intervention: Die eine Hälfte der Patienten erhielt Cosentyx 300mg (Dosierung nach Fachinformation), die andere Ustekinumab 45mg oder 90mg (gewichtsadaptierte Dosierung gemäss Fachinformation).

Patienten: Moderate bis schwere Plaque-Psoriasis, seit mind. sechs Monaten vor Studienbeginn (PASI Werte ≥ 12 ; modifizierter mIGA Wert von 3 oder 4; min. 10% der Körperoberfläche betroffen). Unzureichender therapeutischer Erfolg mit topischen Therapeutika, Phototherapie, Systemtherapie

Primärer Endpunkt: Nachweis der Überlegenheit (Superiority) von Cosentyx vs. Ustekinumab hinsichtlich der Anzahl Patienten, welche nach 16 Wochen eine PASI 90 Ansprechrate (PASI=Psoriasis Area and Severity Index Score) erreichten (Verbesserung des PASI-Ausgangswertes von mindestens 90%).

Sekundäre Endpunkte: Überlegenheit von Cosentyx vs. Stelara hinsichtlich der Anzahl an Patienten, - die in Woche 4 eine 75%ige Verbesserung des PASI-Wertes erreichten, - die in Woche 52 eine 90%ige Verbesserung des PASI-Wertes erreichten. Desweiteren wurde die Überlegenheit von Cosentyx vs. Stelara untersucht, hinsichtlich des PASI 75/90/100 und der Investigator Global Assessment (IGA mod 2011) 0/1-Antworten über die Zeit.

Ergebnisse in Woche 16:

Mit einem PASI 90-Ansprechen bei 79.0% der behandelten Patienten zeigte Cosentyx in Woche 16 eine signifikante Überlegenheit gegenüber Stelara (PASI 90-Ansprechen von 57.6%; $p < 0.0001$).

Ein PASI 100-Ansprechen wurde nach 16 Wochen unter Cosentyx bei 44.3%, unter Ustekinumab nur bei 28.4% der Patienten ($p < 0.0001$) erreicht.

Zur Lebensqualität (DLQI-Score): in Woche 16 erreichten 71.9% der Patienten im Cosentyx-Arm und 57.4% der Patienten im Stelara-Arm einen DLQI-Score von 0 oder 1 ($p < 0.0001$).

Ergebnisse in Woche 52 (Die 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie wurden am 20.09.2016 on-line publiziert von **A. Blauvelt et al. im J Am. Acad. Dermatol.**)

Mit einem PASI 90-Ansprechen bei 74.9% der behandelten Patienten zeigte Cosentyx in Woche 52 immer noch eine signifikante Überlegenheit gegenüber Stelara (PASI 90-Ansprechen von 60.6%; $p = 0.0001$).

Zum PASI-100: Nach einer Analyse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Deutschland zeigte sich bezüglich dem PASI-100-Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI-100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005) (s. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA vom 27. November 2015 zu Cosentyx). Nach der Publikation von A. Blauvelt et al. hingegen waren beim PASI-100-Ansprechen in der Woche 52 die Unterschiede zwischen Cosentyx (44.9%) und Stelara (36.7%) statistisch signifikant ($p = 0.0333$) (s. A. Blauvelt et al.: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study: J Am. Acad. Dermatol., 20.9.2016).

Zur Lebensqualität (DLQI-Score): in Woche 52 erreichten 71.6% der Patienten im Cosentyx-Arm und 59.2% der Patienten im Stelara-Arm einen DLQI-Score von 0 oder 1 ($p = 0.0008$).

Beurteilung der Wirksamkeit in der Indikation Plaque-Psoriasis

Cosentyx war in der FIXTURE Studie hinsichtlich der wichtigsten sekundären Endpunkte (PASI-75-Ansprechen und Ansprechen nach IGA) im Vergleich zu Enbrel überlegen.

Die CLEAR Studie zeigte in der Woche 16 eine Überlegenheit von Cosentyx vs. Stelara in Bezug auf das PASI 90-Ansprechen (primärer Endpunkt) und u.a. auch beim PASI 100-Ansprechen (ein sekundärer Endpunkt). Die Behandlungsunterschiede zwischen Cosentyx und Stelara sind in Woche 52 kleiner als in Woche 16. Die bessere Wirkung von Cosentyx vs. Stelara hält an bis in Woche 52.

Die Lebensqualität (DLQI-Score) war unter Cosentyx besser als unter Stelara, dies während der ganzen Studiendauer von 52 Wochen.

Indikation Psoriasis Arthritis (PsA)

In der Studie FUTURE 1 wurde ein abweichendes Therapieschema (hochdosierte IV-Loading-Schemen mit anschliessender SC-Erhaltung) untersucht, das nicht beantragt wurde und entsprechend von Swiss-med und der FDA nicht zugelassen wurde.

Studie FUTURE-2: McInnes IB et al.: Lancet 29. Juni 2015.

Zur FUTURE-2 Studie liegen die 52-Wochen-Daten vor; die 2-Jahresdaten werden erst am ACR (American College of Radiology)-Kongress im November 2016 vorgestellt.

Design: Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.

Intervention: Patienten, die zu Cosentyx randomisiert wurden, erhielten 75mg, 150mg oder 300mg sc. in den Wochen 0, 1, 2 und 3 und dann die gleiche Dosis in monatlichen Abständen beginnend ab Woche 4. Bei Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und bis zu Woche 16 kein Ansprechen zeigten (frühe Bedarfstherapie), erfolgte in Woche 16 eine Umstellung auf Cosentyx (150mg oder 300mg sc. und dann die gleiche Dosis in monatlichen Abständen). Bei zu Placebo randomisierten Patienten, die in Woche 16 ein Therapieansprechen zeigten, erfolgte in Woche 24 eine Umstellung auf Cosentyx (150mg oder 300mg sc. und dann die gleiche Dosis in monatlichen Abständen).

Patienten: Aktive Psoriasis-Arthritis (PsA) bedeutet: ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke), trotz Therapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR), Kortikosteroid oder einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (DMARD).

In der Studie waren 35% der Patienten zuvor mit einem TNF α -Inhibitor behandelt worden, der entweder aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt wurde (anti-TNF α -IR-Patienten). Es wurden 397 Patienten ausgewertet. 46,6% dieser Patienten wurden gleichzeitig mit Methotrexat behandelt.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt das ACR-20-Ansprechen in Woche 24 gemäss den Kriterien des ACR (ACR= American College of Rheumatology).

Wichtigste sekundäre Endpunkte: Ansprechen auf Gelenksymptomatik: ACR- 50-Ansprechen; Ansprechen der Hautsymptomatik: PASI-75/90-Ansprechen (PASI=Psoriasis Area and Severity Index); Score zur Krankheitsaktivität: DAS28-CRP (DAS= Disease Activity Score).

Ergebnisse des Klinischen Ansprechens in der FUTURE 2 Studie in Woche 24:

	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg
Anzahl der random. Patienten	98	99	100	100
ACR-20-Ansprechen n (%)	15 (15,3 %)	29 (29,3 %)	51 (51,0 %)	54 (54,0 %)
ACR-50-Ansprechen n (%)	7 (7,1 %)	18 (18,2 %)	35 (35,0 %)	35 (35,0 %)
ACR-70-Ansprechen n (%)	1 (1,0 %)	6 (6,1 %)	21 (21,0 %)	20 (20,0 %)
DAS28-CRP	- 0,96	-1,12	-1,58	- 1,61
PASI-75-Ansprechen n (%)	7 (16,3 %)	14 (28,0 %)	28 (48,3 %)	26 (63,4 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	4 (9,3 %)	6 (12,0 %)	19 (32,8 %)	20 (48,8 %)

Beurteilung der Wirksamkeit in der Indikation Psoriasis Arthritis

Beim primären und den wichtigen sekundären Endpunkten wurde unter Cosentyx ein ähnliches Ansprechen beobachtet, unabhängig davon, ob sie begleitend Methotrexat erhielten oder nicht.

Sowohl die bisher nicht mit Anti-TNF α behandelten als auch die Anti-TNF α -IR-Patienten, die mit Cosentyx behandelt wurden, zeigten in Woche 24 im Vergleich zu Placebo ein signifikant höheres ACR-20-Ansprechen, wobei das Ansprechen in der bisher nicht mit Anti-TNF α behandelten Gruppe numerisch höher war. Die Wirksamkeit von Cosentyx konnte bis Woche 52 aufrechterhalten werden.

Indikation ankylosierende Spondylitis (AS)

Studien MEASURE 1 und 2: Baeten D et al. NEJM, 24. Oktober 2015.

In der Studie MEASURE 1 wurde ein abweichendes Therapieschema (hochdosierte IV-Loading-Schemen mit anschliessender SC-Erhaltung) untersucht, das nicht beantragt wurde und entsprechend von Swissmedic und der FDA nicht zugelassen wurde.

Design: Zwei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien bei 590 Patienten.

Intervention: In MEASURE 1 wurden 371 Patienten bewertet. Patienten, die für Cosentyx randomisiert wurden, erhielten 10mg/kg i.v. in Woche 0, 2 und 4, gefolgt von 75mg oder 150mg s.c. einmal monatlich. Patienten, die für Placebo randomisiert wurden und bis Woche 16 nicht ansprachen, sowie bei Woche 24 alle übrigen Placebo Patienten, wechselten dann auf Cosentyx 75 mg oder 150mg s.c., einmal monatlich.

In MEASURE 2 wurden 219 Patienten beurteilt. Patienten, die für Cosentyx randomisiert wurden, erhielten 75mg oder 150mg s.c. in Woche 0, 1, 2 und 3, gefolgt von der gleichen monatlichen Dosis beginnend in Woche 4. Patienten, die bei Baseline für Placebo randomisiert wurden, wurden in Woche 16 erneut randomisiert, um monatlich Cosentyx s.c. zu erhalten (75 mg oder 150 mg).

Patienten: Die Patienten hatten aktive AS, mit einer Krankheitsaktivität definiert mittels Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) von ≥ 4 . Patienten mit kompletter Ankylosierung waren ausgeschlossen.

Vortherapien: In den beiden AS-Studien wurden 27.0% bzw. 38.8% der Patienten zuvor mit Anti-TNF α -Medikamenten behandelt.

Begleittherapien: In MEASURE 1 wurden 14.8%, 33.4% bzw. 13.5% der Patienten begleitend Methotrexat, Sulfasalazin bzw. Kortikosteroide behandelt. In MEASURE 2 wurden 11.9%, 14.2% bzw. 8.2% der Patienten begleitend jeweils mit Methotrexat, Sulfasalazin bzw. Kortikosteroide behandelt.

Primärer Endpunkt: In beiden Studien war der primäre Endpunkt eine mindestens 20%ige Verbesserung gemäss der Kriterien der Assessment of Spondylarthritis International Society (ASAS 20-Ansprechen) in Woche 16.

Wichtigste sekundäre Endpunkte: ASAS-40-Ansprechen; BASDAI 50: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

In der MEASURE 2 Studie führte die Behandlung mit Cosentyx 150mg in Woche 16 zu einer deutlichen Verbesserung der Messgrössen der Krankheitsaktivität verglichen mit Placebo:

Ergebnisse (p-Wert versus Placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
ASAS-20-Ansprechen, %	28,4	41,1	61,1***
ASAS-40-Ansprechen, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (Verhältnis post-BSL/BSL) BSL: Baseline	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS partielle Remission,%	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP Major Improvement	4,1	15,1*	25,0***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; versus Placebo.

Beurteilung der Wirksamkeit in der Indikation ankylosierende Spondylitis

In der MEASURE 2 Studie führte die Behandlung mit Cosentyx 150mg in Woche 16 zu einer stärkeren Verbesserung der Parameter der Krankheitsaktivität im Vergleich mit Placebo. Sowohl die bisher nicht mit Anti-TNF α behandelten als auch die Anti-TNF α -IR-Patienten, die mit Cosentyx behandelt wurden, zeigten in Woche 16 im Vergleich zu Placebo ein signifikant höheres ASAS-20-Ansprechen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/ Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit PsA und AS, die mit Cosentyx behandelt werden, entspricht demjenigen bei Plaque-Psoriasis.

Die häufigsten UAW unter Cosentyx sind Nasopharyngitis, Diarrhö, und Infektionen des oberen Respirationstraktes. Cosentyx kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx Infektionen beobachtet. Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z.B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Cosentyx wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo).

Dosierung

Plaque-Psoriasis: Die empfohlene Dosis beträgt 300mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend in Woche 4. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150mg verabreicht.

Psoriasis-Arthritis: Die empfohlene Dosis liegt bei 150mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen, beginnend in Woche 4.

Bei Patienten, die ungenügend auf Anti-TNF α ansprechen (inadequate responders, IR) liegt die empfohlene Dosis bei 300mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen, beginnend in Woche 4. Jede 300-mg-Dosis wird als zwei subkutane Injektionen von je 150mg verabreicht.

Für Patienten mit begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis siehe Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen für Plaque-Psoriasis.

Ankylosierende Spondylitis: Die empfohlene Dosis liegt bei 150mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen, beginnend in Woche 4.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein Bedarf nach alternativen Therapieoptionen. Cosentyx (Secukinumab) ist ein Interleukin-17A Inhibitor und weist einen anderen Wirkmechanismus auf als die bisher zugelassenen Therapien: Enbrel (Etanercept), Humira (Adalimumab), Remicade (Infliximab), Stelara (Ustekinumab), Cimzia (Certolizumab pegol), Simponi (Golimumab).

Cosentyx hat in der Indikation Plaque-Psoriasis bezüglich der Wirksamkeit gegenüber Enbrel und Stelara Vorteile zeigen können.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder Rheumatologie oder dermatologische oder rheumatologische Universitätskliniken/ Polikliniken erfolgen.

*Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer **Plaque-Psoriasis**, bei denen UVB und PUVA oder eine der folgenden drei systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 12 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.*

*Alleine oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit **aktiver Psoriasis Arthritis**, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) angesprochen*

haben. Zur Behandlung erwachsener Patienten mit **schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis**, die unzureichend auf konventionelle Therapie (beispielsweise NSAIDs) angesprochen haben.

- aufgrund des therapeutischen Quervergleichs mit:
Indikation Plaque-Psoriasis: Enbrel, Humira, Stelara,
Indikation Psoriasis Arthritis: Enbrel, Humira, Stelara, Cimzia, Simponi,
Indikation Ankylosierende Spondylitis: Enbrel, Humira, Remicade, Cimzia, Simponi.
- mit einem Innovationszuschlag (IZ) von 5% in der Indikation Plaque-Psoriasis, ohne IZ in den neuen Indikationen Psoriasis Arthritis, ankylosierende Spondylitis.

- zu folgenden neuen Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Cosentyx 1 Fertigspr. 150 mg/1 ml	Fr. 675.09	Fr. 791.40
Cosentyx 2 Fertigspr. 150 mg/1 ml	Fr. 1350.17	Fr. 1542.30
Cosentyx SensoReady 1 Auto-Injektor 150 mg/1 ml	Fr. 675.09	Fr. 791.40
Cosentyx SensoReady 2 Auto-Injektor 150 mg/1 ml	Fr. 1350.17	Fr. 1542.30

- Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.