

IQWiG-Berichte – Nr. 529

**Secukinumab
(Plaque-Psoriasis) –
Addendum zum Auftrag A17-08**

Addendum

Auftrag: A17-31
Version: 1.0
Stand: 28.07.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Secukinumab (Plaque-Psoriasis) – Addendum zum Auftrag A17-08

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.07.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-31

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdig
- Catharina Brockhaus
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Secukinumab, Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Secukinumab, Psoriasis, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NPSI 100	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (NAPSI 100, Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester.....	3

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 100 aus PRIME.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAR	Missing at Random
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.07.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-08 (Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hatte der pU Auswertungen zur Bewertung der Nagel-Psoriasis mittels Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) vorgelegt. In die Auswertungen hatte er aber nur eine Teilpopulation der Studie PRIME eingeschlossen, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten. Es ging somit nur etwa die Hälfte der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. Die Erfassung der Nagel-Psoriasis wurde in der Nutzenbewertung [1] als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Jedoch wurden die vom pU vorgelegten Daten als nicht verwertbar eingestuft, da nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden und Patientinnen und Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu aufgetreten wäre, nicht erfasst worden wären.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Analysen zum NAPSI 100 beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat für die Nutzenbewertung von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester die Studie PRIME vorgelegt. Bei der Studie PRIME handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Secukinumab mit Fumarsäureester. In die Studie wurden 202 erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten, (105 Patientinnen und Patienten im Secukinumab-Arm und 97 Patientinnen und Patienten im Fumarsäureester-Arm). Eine ausführliche Beschreibung der Studie PRIME ist der Nutzenbewertung A17-08 zu entnehmen [1].

In der Studie PRIME wurde Nagel-Psoriasis mittels NAPSI beurteilt. Eine Beschreibung des Instruments ist ebenfalls der Nutzenbewertung A17-08 zu entnehmen [1]. Zu Beginn der Studie PRIME wurde ermittelt, ob bei den Patientinnen und Patienten auch die Fingernägel und ggf. die Fußnägel von der Erkrankung betroffen waren. Im weiteren Verlauf der Studie wurde der NAPSI lediglich bei den Patientinnen und Patienten systematisch erhoben, bei denen zu Beginn der Studie ein Nagelbefall festgestellt worden war (NAPSI > 0).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum NAPSI 100 bewertet. Gemäß der Definition des Endpunkts haben diejenigen Patientinnen und Patienten einen NAPSI 100 erreicht, deren NAPSI-Score 0 ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt die Zeit bis zum Erreichen des NAPSI 100 die primär relevante Auswertung dar. Diese Operationalisierung stellt eine adäquate Analyseart bei den unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen aufgrund des unterschiedlich hohen Anteils an Therapie- bzw. Studienabbruchern dar. Nach Angaben des pU war die Berechnung eines Effektschätzers (Hazard Ratio) für die Zeit bis zum Erreichen des NAPSI 100 anhand eines Cox Proportional Hazard Regression Modells, adjustiert für Baselinewert und stratifiziert für Studienzentrum, jedoch nicht möglich. Die Auswertung zur Zeit bis zum Erreichen des NAPSI 100 ist daher für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Die Kaplan-Meier-Kurve zum NAPSI 100 ist im Anhang A dargestellt. Ersatzweise wird die ebenfalls relevante Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 100 zu Woche 24 dargestellt. Bei dieser Analyse wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt. In die Auswertungen des pU zum NAPSI gingen lediglich Patientinnen und Patienten mit Nagel-Psoriasis der Fingernägel ein: 56 (53,3 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten im Secukinumab- bzw. 49 (50,5 %) im Fumarsäureester-Arm.

Verzerrungspotenzial

Es liegen keine Informationen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit unvollständig beobachteten Werten für die vorliegende Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Nagel-Psoriasis zu Studienbeginn vor. In der Gesamtpopulation der randomisierten Patientinnen und Patienten in der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung abgebrochen haben und für die somit zum Auswertzeitpunkt (Woche 24)

keine Informationen vorliegen, sehr unterschiedlich in den Behandlungsarmen (5,7 % vs. 55,7 %). Darüber hinaus liegen für stark unterschiedliche Anteile an Patientinnen und Patienten in den Behandlungsarmen der Teilpopulation (12,5 % vs. 45 %) bereits kein Post-Baseline-Wert vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unvollständig beobachteten Werten zum Auswertzeitpunkt liegt vermutlich höher.

Wie bereits für den Endpunkt Lebensqualität (SF-36) in der Dossierbewertung A17-08 [1] beschrieben, liegt der Ersetzung fehlender Werte mittels Multipler Imputation die nicht überprüfbar Missing-at-Random(MAR)-Annahme zugrunde, weshalb es unklar bleibt, ob das Fehlen von Werten anhand der erhobenen und in die Multiple Imputation eingegangenen Merkmale vollständig erklärt werden kann. Da der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die mittels Multipler Imputation ersetzt werden, vermutlich sehr groß ist, werden die Ergebnisse auch bei inhaltlich plausibler MAR-Annahme als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt NAPSI 100 als niedrig verzerrt einstuft.

Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 100 zu Woche 24.

Tabelle 1: Ergebnisse (NAPSI 100, Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^b n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
Studie PRIME					
Morbidität					
NAPSI 100	56	12,06 (21,54)	49	1,75 (3,57)	6,73 [0,96; 47,16]; 0,055
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, bestehend aus Patientinnen und Patienten des FAS mit NPSI > 0 zu Studienbeginn b: Fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt. Daher ergeben sich Nachkommastellen bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten. FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NPSI: Nail Psoriasis Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Für den Endpunkt NPSI 100 zeigt sich bei Patientinnen und Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A17-08 [online]. 30.05.2017 [Zugriff: 13.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 515). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-08_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.02.2017 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/280/>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 100

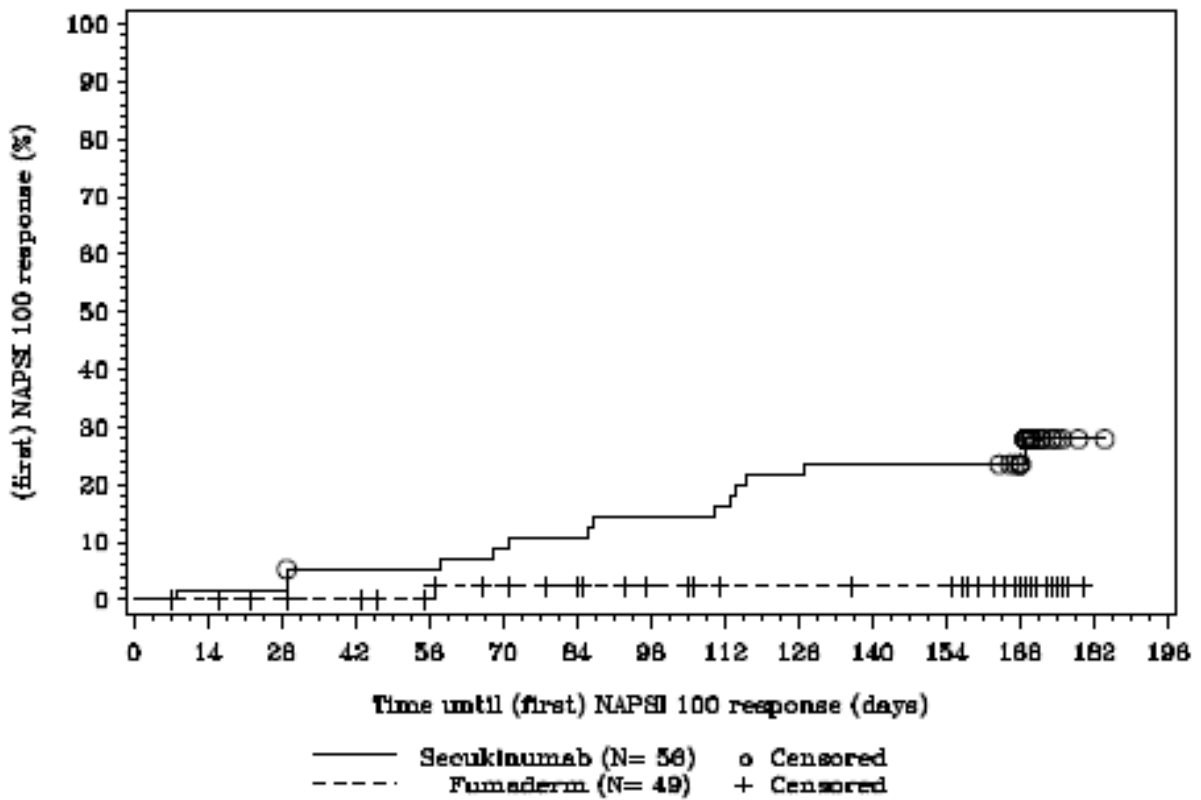


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 100 aus PRIME