

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Bewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Dabei ergeben sich, je nach Vorbehandlung, 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Secukinumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<b>A</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>b</sup>	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)
<b>B</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solche Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder <b>Ustekinumab</b>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. Für die Fragestellung A wählt der pU Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie.

b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der G-BA hat für Fragestellung A eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Abweichend vom G-BA benennt der pU Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie. Für Fragestellung B folgt der pU der Festlegung

des G-BA und wählt Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz. In die Bewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen werden.

### **Ergebnisse für Fragestellung A: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind**

Für die Fragestellung A legte der pU keine direkt vergleichenden Studien vor.

Der pU legte einen indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkompator Placebo vor. Der indirekte Vergleich war für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die vom pU eingeschlossenen Studien nicht die Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllten. Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, die eine dauerhafte Therapie erfordert, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.

Bei den vom pU auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE betrug die Studiendauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug bei der vorgelegten Studie CHAMPION die Studiendauer für den randomisierten Vergleich 16 Wochen. Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie CHAMPION aufgrund ihres Vergleiches (Methotrexat vs. Placebo), die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie umgesetzt wurde.

Somit lagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind, keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Ergebnisse für Fragestellung B: Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind**

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (CAIN457A2317).

#### ***Studiencharakteristika***

Die Studie CAIN457A2317 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Secukinumab mit Ustekinumab verglichen. In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten erkrankt waren und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien oder Phototherapien oder systemischen Therapien nur unzureichend therapiert

wurden. Somit wurden in die Studie CAIN457A2317 auch Patienten eingeschlossen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Der pU legte jedoch Auswertungen einer Teilpopulation der Studie CAIN457A2317 vor, in die ausschließlich solche Patienten eingingen, bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für Fragestellung B relevante Teilpopulation adäquat ab und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im Secukinumab-Arm erhielten die Patienten in den ersten 4 Wochen 300 mg Secukinumab 1-mal wöchentlich als Induktionstherapie und danach 1-mal alle 4 Wochen als Erhaltungstherapie. Patienten im Ustekinumab-Arm erhielten gewichtsbezogenen Injektionen mit 45 mg oder 90 mg Ustekinumab zu Beginn der Studie, zu Woche 4 und danach alle 12 Wochen. In der zweiten Behandlungsphase wurde das Behandlungsregime der Erhaltungstherapie fortgesetzt.

Die Studie ist noch laufend und die vorliegende Bewertung basiert auf Auswertungen einer geplanten Interimsanalyse nach 24 Wochen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie auf Endpunktebene wurde für die Studie CAIN457A2317 als niedrig eingestuft.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtmortalität***

Bis zur Behandlungswoche 24 trat in der Studie CAIN457A2317 kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### ***Remission (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 100)***

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung***

Für die Symptomatik, erhoben mit den Endpunkten **Schmerz**, **Juckreiz** und **Schuppung**, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Gesundheitszustand (Euro Quality of Life-5 Dimension visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität****Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

Für den Endpunkt DLQI lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Nebenwirkungen***

Für die Endpunkte **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, und **Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Allerdings zeigte sich für diesen Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Deshalb war eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll. Dabei blieb bei den männlichen Patienten der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei Frauen lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Secukinumab vor, das Ausmaß war jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich weder für Männer noch für Frauen ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (Fragestellung A), kein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solche Therapien vorliegt

(Fragestellung B), ergibt sich ebenfalls kein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab.

Tabelle 3: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>A</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>b</sup>	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat <sup>c</sup> oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Zusatznutzen nicht belegt
<b>B</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solche Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder <b>Ustekinumab</b>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.

c: Der pU wählt Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie. Dieser Vorgehensweise wird nicht gefolgt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.