

## 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. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 01.06.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A15-20 sowie dem zugehörigen Addendum A15-44 bewertet. Der pU hat jetzt für eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind.

Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Secukinumab ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2 Teilpopulationen. Für die vorliegende Bewertung ist lediglich die Teilpopulation der Patienten, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind, relevant. Für diese hat der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a,b</sup>
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>c</sup>	<b>Fumarsäureester</b> oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneotherapie, orale PUVA, NB-UVB)
<p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.</p> <p>c: Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes. Sie umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; PUVA: Psoralen Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt aus den genannten Optionen Fumarsäureester.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse**

In die Nutzenbewertung wird die Studie CAIN457ADE06 (im Folgenden PRIME genannt) eingeschlossen.

Bei der Studie PRIME handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, in der Secukinumab mit Fumarsäureester verglichen wurde. In die Studie PRIME wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patienten sollten seit mindestens 6 Monaten erkrankt sein und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien nur unzureichend therapiert worden sein. Der Schweregrad der Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $> 10$ , eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) von  $> 10\%$  sowie einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von  $> 10$ .

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung zu Secukinumab oder Fumarsäureester zugeteilt. Die Gesamtpopulation der Studie umfasste 202 Patienten (105 Patienten im Secukinumab-Arm und 97 Patienten im Fumarsäureester-Arm).

Die Gabe von Secukinumab entsprach den Anforderungen der Fachinformation. Die Patienten im Fumarsäureester-Arm erhielten nach festgelegtem Titrationsschema täglich oral Fumarsäureester, beginnend mit einer niedrigen Dosis und einer Steigerung der Dosis bis zum Erreichen eines vorab definierten Therapieziels. Das Titrationsschema entsprach den Anforderungen der Fachinformation.

Die Behandlung mit Secukinumab oder Fumarsäureester sollte in beiden Studienarmen über 24 Wochen erfolgen. Folgetherapien bei Abbruch der Therapie oder Beendigung der Studienteilnahme waren nicht eingeschränkt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt.

### **Ergebnisse**

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene und aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens nur einer Studie, lassen sich für alle Endpunkte zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Aufgrund der sehr großen Effekte bei den Endpunkten Remission (PASI 100), Abbruch wegen UE, Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl werden im Folgenden für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet.

#### *Mortalität*

- Gesamtmortalität

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

#### *Morbidität*

- Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester für den Endpunkt Remission (PASI 100).

- Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) 100

Für den Endpunkt NAPSI 100 lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- DLQI (0 oder 1)

Für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

- Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Für den SF-36 wurde jeweils der körperliche Summenscore (Physical Component Summary, PCS) und der psychische Summenscore (Mental Component Summary, MCS) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wurde jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Woche 24.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich weder für den PCS noch für den MCS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt SF-36 nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Zusätzlich zeigt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Für Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Ergebnis für die Gesamtpopulation ist statistisch signifikant. Da nur ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ist der Zusatznutzen von Secukinumab für Patienten  $\geq 65$  Jahre nicht grundsätzlich infrage zu stellen, jedoch mit größerer Unsicherheit behaftet. Deswegen wird die Aussagesicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft. In der vorliegenden Datensituation kann das Ausmaß für Patienten  $\geq 65$  Jahre weder anhand des Effektschätzers der Studie noch anhand des Effektschätzers der Subgruppe bestimmt werden. Somit ergibt sich für Patienten  $\geq 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes.

- Spezifische UE

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diese Endpunkte liegen zwar ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter

Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Effekte, auch in ihrem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

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

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

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte für Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Unter den positiven Effekten ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Remission (PASI 100). Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ergeben sich weitere positive Effekte. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes für Patienten < 65 Jahre, für Patienten  $\geq$  65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes. Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes. Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und /oder Phototherapie geeignet sind, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester.

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

Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a,b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>c</sup>	<b>Fumarsäureester</b> oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneotherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.</p> <p>c: Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes. Sie umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; PUVA: Psoralen Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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