

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit Etanercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder <b>Etanercept</b> oder Ustekinumab <sup>b</sup>
<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 jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den 3 Alternativen Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. Damit umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Etanercept nur einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Secukinumab.

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

## **Ergebnisse**

Der pU zieht die Studie CAIN457A2310 zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese RCT ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Nachfolgend wird die Studie beschrieben, und es wird erläutert, aus welchen Gründen aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

### ***Studiendesign***

Die Studie CAIN457A2310 ist eine RCT, in der 2 unterschiedliche Secukinumab-Dosierungen (niedrige Dosis, hohe Dosis) mit Etanercept und Placebo verglichen werden. In die Studie wurden 162 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüffarztes angezeigt sein, entweder weil die Patientinnen und Patienten auf topische Therapien, systemische Therapien oder Fototherapie nicht ausreichend angesprochen oder weil sie die beiden letztgenannten nicht vertragen hatten. Die in die Studie CAIN457A2310 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen bilden hinsichtlich des Schweregrads der Plaque-Psoriasis nur einen Teil der Population ab, für die Secukinumab zugelassen ist (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis). Die Vergleichstherapie Etanercept ist hingegen nur für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, nicht aber als erste systemische Therapie nach einer topischen Therapie. Um die Population, für die Etanercept zugelassen ist, abzubilden, hat der pU Sensitivitätsanalysen unterschiedlicher Teilpopulationen vorgelegt.

Die Studie CAIN457A2310 hatte zu Beginn 4 Behandlungsarme, denen die Kinder und Jugendlichen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert zugewiesen wurden. Die Behandlung in den beiden Secukinumab-Armen (vom pU als primäre Secukinumab-Arme bezeichnet, da sie von Studienbeginn an Secukinumab erhielten) und dem Placeboarm erfolgte doppelblind. Die Behandlung mit Etanercept war nur für die Erheberin oder den Erheber der objektiven Endpunkte verblindet. Nach einer Induktionsphase von 12 Wochen wurden die Kinder und Jugendlichen im Placeboarm, die kein Ansprechen gemäß Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 erreicht hatten, randomisiert auf Secukinumab umgestellt, entweder in niedriger Dosis oder in hoher Dosis (vom pU als sekundäre Secukinumab-Arme bezeichnet, da sie erst ab Woche 12 Secukinumab erhielten). Die Behandlung in der Studie sollte in allen Studienarmen über 52 Wochen erfolgen (Induktionsphase bis Woche 12, Erhaltungsphase bis Woche 52).

Die Behandlung mit Secukinumab erfolgte nicht vollständig entsprechend der Fachinformation. Secukinumab wurde als niedrige und als hohe Dosis gegeben, wobei nur die Dosierungen in den Secukinumab-Armen mit niedriger Dosis weitgehend den zugelassenen Dosierungen entsprachen. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Behandlungswochen mit Secukinumab nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll gemäß Fachinformation ein

Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, inwiefern in der Studie ein Therapieabbruch bei Nichtansprechen in Betracht gezogen werden sollte. Da ein Abbrechen gemäß Zulassung aber nicht zwingend ist und zu Woche 16 mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten in den primären Secukinumab-Armen ein Ansprechen gemäß PASI 75 gezeigt haben, ergeben sich hieraus keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Die Fachinformation von Etanercept sieht vor, dass bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, die Behandlung abgebrochen werden sollte. Auch hier geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor, inwiefern in der Studie ein Therapieabbruch bei Nichtansprechen in Betracht gezogen werden sollte. Kinder und Jugendliche können bei einem Ansprechen auf die Therapie für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt werden. Die Behandlung mit Etanercept entspricht im Hinblick auf das Vorgehen bei Nichtansprechen zu Woche 12 sowie die Dauer der Behandlung über 24 Wochen hinaus nicht den Vorgaben gemäß Fachinformation, wie weiter unten beschrieben wird.

Die primäre Analyse der Studie war zu Woche 12 geplant und umfasste den Vergleich der Secukinumab-Arme mit Placebo hinsichtlich PASI-75-Response und Investigator's Global Assessment modified 2011 (IGA mod 2011) 0 / 1-Response. Weitere Auswertungen erfolgten zu Woche 24 und zu Woche 52. Die Auswertung zu Woche 52 wird vom pU im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zu Woche 24 liegen nicht vor.

***Studienpopulation bildet nur in Teilen die zugelassenen Anwendungsgebiete von Secukinumab und Etanercept ab***

Im Vergleich zu Secukinumab ist das Anwendungsgebiet von Etanercept enger gefasst. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben. Secukinumab dagegen ist zugelassen für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Damit hat Secukinumab sowohl bei der Krankheitsschwere als auch der Therapielinie eine breitere Zulassung als Etanercept. In die Studie CAIN457A2310 wurden den Einschlusskriterien entsprechend auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen, für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht zugelassen ist, z. B. solche, deren Plaque-Psoriasis zwar mit topischer Behandlung nur unzureichend kontrolliert ist, die aber noch keine systemische Therapie oder Fototherapie erhalten haben. Neben einer Auswertung der Gesamtpopulation der Studie legt der pU daher auch Auswertungen der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, für die Etanercept eine geeignete Therapie gemäß Zulassung darstellt, jedoch zum Teil nicht für alle Endpunkte.

***Etanercept-Behandlung nicht gemäß Vorgaben der Fachinformation***

Im Etanercept-Arm wurden die Kinder und Jugendlichen für eine Dauer von 52 Wochen behandelt. Gemäß Fachinformation von Etanercept sollen Kinder und Jugendliche jedoch nur für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt werden. Eine erneute Behandlung ist

möglich. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sieht die Fachinformation vor, dass die Behandlung abgebrochen werden sollte.

Aus den im europäischen Zulassungsbericht (EPAR) dargestellten Analysen zur Gesamtpopulation der Studie zu Woche 12 geht hervor, dass zu diesem Zeitpunkt 33,1 % der Kinder und Jugendlichen im Etanercept-Arm kein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht hatten, zu Woche 16 waren dies 29,0 % und zu Woche 24 34,4 %. Gleichzeitig haben gemäß Modul 4 E des Dossiers 40 von 41 Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Etanercept nach Abschluss der Induktionsphase nach 12 Wochen fortgesetzt. Daraus lässt sich schließen, dass eine Prüfung des Ansprechens mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen zu Woche 12 nicht vorgesehen war. Vielmehr wurden diese Kinder und Jugendlichen über die Woche 12 hinaus weiter mit Etanercept behandelt, anstatt auf eine andere, möglicherweise wirksamere Therapie zu wechseln. Damit sind bereits allein aus diesem Grund die vorliegenden Daten der Studie CAIN457A2310 nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen wurde nicht nur bei Nichtansprechen zu Woche 12 die zugelassene Behandlungsdauer von Etanercept überschritten. Gemäß Zulassung soll die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Etanercept insgesamt nach 24 Wochen beendet werden. Eine Fortführung über weitere 28 Wochen führt nicht nur dazu, dass Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen haben, weiterhin eine unwirksame Therapie erhalten haben. Vielmehr wurden auch Patientinnen und Patienten, die gut auf Etanercept angesprochen haben, weiterbehandelt und damit dem Risiko von unerwünschten Ereignissen (UEs) ausgesetzt. Beispielsweise hatten bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie nach Angaben im EPAR 22,6 % der Kinder und Jugendlichen im Etanercept-Arm zum Zeitpunkt Woche 24 eine Remission erreicht (PASI 100), wurden aber mit unveränderter Dosis über weitere 28 Wochen behandelt. Insgesamt wurden alle Patientinnen und Patienten nach diesem Zeitpunkt außerhalb der Zulassung von Etanercept weiterbehandelt.

Unabhängig davon, dass die Daten der Studie bereits wegen der Fortführung einer Therapie mit Etanercept trotz fehlenden Ansprechens nach Woche 12 nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind, sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu Woche 52 auch aus diesem Grund allein nicht relevant. Vielmehr wären zusätzliche Auswertungen aller Endpunkte insbesondere für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung zugelassen ist, zu Woche 24 notwendig.

### ***Weitere Unsicherheiten***

Neben der von der Fachinformation abweichenden Anwendung von Etanercept in der Studie gibt es weitere Unsicherheiten, die die Ergebnissicherheit der Studie CAIN457A2310 einschränken. Diese ergeben sich aus der Gabe von Secukinumab als niedrige bzw. hohe Dosis, einem Dosierfehler in Woche 13 bis 15 in den primären Secukinumab-Armen, inkonsistenten Angaben zu Protokollverletzungen in der Studie und den vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Zusammenfassung der primären und sekundären Secukinumab-Arme.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen somit keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Es liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, vor. Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder <b>Etanercept</b> oder Ustekinumab <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<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 jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.