

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.12.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Neubewertung bezieht sich auf die vollständige Zielpopulation im Anwendungsgebiet: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

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, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Secukinumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben ^{b, c}	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben ^b	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.
 c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
 TNF: Tumornekrosefaktor

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 zu Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT EXCEED.

Die Studie EXCEED ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Secukinumab (N = 426) mit Adalimumab (N = 427). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR), eingeschlossen. Darüber hinaus sollten bei den Patientinnen und Patienten mindestens 3 druckschmerzhafte Gelenke bei Untersuchung von 78 Gelenken und mindestens 3 geschwollene Gelenke bei Untersuchung von 76 Gelenken vorliegen. Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer aktiven

Plaque-Psoriasis mit ≥ 1 psoriatischen Plaque von ≥ 2 cm Durchmesser, einer Nagelveränderung oder einer dokumentierten Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

In der Studie wurde Secukinumab in einer Dosierung von 300 mg subkutan eingesetzt. Diese Dosierung ist nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen oder für Patientinnen und Patienten, die auf Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Somit erfolgte in der Studie EXCEED nur für die Patientinnen und Patienten, für die diese Voraussetzungen erfüllt waren, eine zulassungskonforme Secukinumab-Gabe. Die Gabe von Adalimumab entsprach der Zulassung.

Im Anschluss an die 52-wöchige Behandlung wurden die Patientinnen und Patienten für 16 Wochen hinsichtlich Nebenwirkungen nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Berücksichtigte Teilpopulation

Die in der Studie EXCEED eingesetzte Secukinumab-Dosierung von 300 mg subkutan ist nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patientinnen und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen zugelassen.

Der pU legt daher Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vor; Patientinnen und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, waren in der Studie nicht eingeschlossen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Daten der Teilpopulation (N = 211) herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EXCEED als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Enthesitis erhoben mit dem Leeds Enthesitis Index (LEI), Daktylitis erhoben mit dem Leeds Dactylitis Index (LDI), Gesundheitszustand erhoben mit der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit der Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA) Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) VAS, Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke, Fatigue erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels Short Form-36 Health Survey (SF-36) wird das endpunktspezifische

Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der übrigen eingeschlossenen Endpunkte wird jeweils das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie EXCEED trat während des Studienzeitraums kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA), körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]), Enthesitis (LEI), Daktylitis (LDI), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für die Endpunkte MDA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Enthesitis (LEI), Daktylitis (LDI), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke und Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index [PASI])

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI 100 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für diesen Endpunkt zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Hautsymptomatik für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse dieses Endpunkts ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet. Es zeigt sich für die mittleren Veränderungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich auf Basis aller Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein 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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben

In der Gesamtschau der Daten ergibt sich ein positiver Effekt für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Dieser liegt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit einem Alter < 65 Jahre und bei gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für den Endpunkt Hautsymptomatik (PASI 100) vor.

Der Zusatznutzen von Secukinumab gründet sich in der vorliegenden Situation daher ausschließlich auf einen Vorteil bei der Hautsymptomatik. Für die Endpunkte, die die Arthritis-Symptomatik abbilden wie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich hingegen keine Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. Insgesamt ergibt sich in dieser Datensituation für erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mit einem Alter < 65 Jahre und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab.

Für erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mit einem Alter \geq 65 Jahre und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, ist ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab nicht belegt.

Für die Gabe von Secukinumab in Kombination mit Methotrexat liegen keine Daten vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, hat der pU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

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

Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben ^{b, c}	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Secukinumab allein bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt^e Secukinumab in Kombination mit Methotrexat oder bei Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
2	allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben ^b	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	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. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.

c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

d. Der Zusatznutzen ergibt sich einzig aus einem Vorteil bei der Hautsymptomatik (PASI 100).

e. Je nach Datenkonstellation kann sich auch ein geringerer Nutzen für Secukinumab ergeben.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; TNF: Tumornekrosefaktor

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