

IQWiG-Berichte – Nr. 322

Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-20
Version: 1.0
Stand: 28.08.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.06.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-20

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Michael Weichenthal, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ana Liberman
- Petra Kohlepp
- Mandy Kromp
- Ulrike Lampert
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Secukinumab Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Secukinumab, Psoriasis, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung A (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind).....	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	11
2.4 Fragestellung B (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind)	11
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	16
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	17
2.4.2.3 Ergebnisse.....	18
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	21
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	22
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	23
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	25
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	26
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	27
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	28

2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	28
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	29
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	31
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	33
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	33
2.6.2.3.2	Studienpool	35
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	36
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	38
2.6.2.4.3	Ergebnisse	38
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	43
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	44
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	44
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	44
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	44
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	44
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	46
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	46
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	46
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	46
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	46
3	Kosten der Therapie	47
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	47
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	47
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	47
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	48

3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	51
3.2.1	Behandlungsdauer	51
3.2.2	Verbrauch	52
3.2.3	Kosten.....	53
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53
3.2.6	Versorgungsanteile	54
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	54
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	55
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	55
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	55
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	56
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	56
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	57
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
6	Literatur	62
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	67
	Anhang B – Charakterisierung der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien	68
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Secukinumab	3
Tabelle 3: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Secukinumab	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	15
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	16
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	17
Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	18
Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	19
Tabelle 14: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	22
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab	24
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab	25
Tabelle 17: Secukinumab– Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
Tabelle 18: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Secukinumab	28
Tabelle 19: Vom pU im Dossier vorgelegte Operationalisierungen des PASI	39
Tabelle 20: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	56
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	58
Tabelle 23: Häufige UEs (im SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	67

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo..... 68

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU vorgelegten Studien – indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo 71

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo (Fragestellung A).....	36
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSA	body surface area (Körperoberfläche)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Euro Quality of Life-5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRI	Health Risk Institute
IGA mod 2011	Investigator's Global Assessment modified 2011
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NB-UVB	narrowband ultraviolett B (Schmalband Ultraviolett B-Licht [311nm])
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 ^a
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)
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 Ustekinumab

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 ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat ^c oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Zusatznutzen nicht belegt
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 Ustekinumab	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.

2.2 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 2 Fragestellungen (A und B) für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Secukinumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat ^c oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)
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 Ustekinumab

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 (siehe Abschnitt 2.6.1).

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

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im Bericht die folgenden Bezeichnungen für die beiden Anwendungsgebiete verwendet:

- Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind (Fragestellung A)
- Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind (Fragestellung B)

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 (siehe Abschnitt 2.6.1). 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.

2.3 Fragestellung A (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Secukinumab (Stand zum 17.04.2015)
- bibliografische Recherchen zu Secukinumab (letzte Suche am 10.03.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 23.03.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.03.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.03.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 15.06.2015)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine RCT zum direkten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies entspricht der Feststellung des pU. Da der pU keine direkt vergleichende RCT identifizieren konnte, führte er einen indirekten Vergleich nach Bucher [3] von Secukinumab vs. Methotrexat mit Placebo als Brückenkompator durch. Der Studienpool des pU ist für den indirekten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Studienpool des pU für den indirekten Vergleich

Der Studienpool des pU umfasst 5 RCT zum Vergleich von Secukinumab mit Placebo: CAIN457A2223 [4], ERASURE [5], FIXTURE [5], FEATURE [6], JUNCTURE [7]. Für den Vergleich von Methotrexat mit Placebo identifizierte der pU eine RCT, die Studie CHAMPION [8].

Die Charakteristika und die Interventionen der Studien für den indirekten Vergleich sind in Tabelle 24 und Tabelle 25 in Anhang B dargestellt.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich kann aus den folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine unheilbare chronische Erkrankung, die eine dauerhafte Therapie erfordert. In klinischen Studien sollte nach einer 8- bis 12-wöchigen Induktionsphase zunächst das Ansprechen auf die Therapie beurteilt werden [9]. Darauf folgend ist eine weitere Beobachtung der Patienten notwendig, um die Dauer des Ansprechens auf die Therapie beurteilen zu können. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Therapien der Plaque-Psoriasis wird daher eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Diese Einschätzung deckt sich mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörde. Sowohl in der ICH E1 Leitlinie [10] als auch in der EMA Leitlinie zur Studiendurchführung mit Psoriasis-Patienten [9] wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass der pU für den direkten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Fragestellungen A und B) jeweils eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festlegt. Bei den Studien auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs betrug die Studiendauer für den randomisierten Vergleich jeweils 12 Wochen, bei der Studie CHAMPION auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer für den randomisierten Vergleich 16 Wochen. Somit erfüllt keine der Studien das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 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 (siehe Abschnitt 2.6.1).

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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, lagen 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.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Secukinumab nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Studien zum Vergleich von Secukinumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

2.4 Fragestellung B (Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Secukinumab (Stand zum 17.04.2015)
- bibliografische Recherchen zu Secukinumab (letzte Suche am 10.03.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 23.03.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 15.06.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CAIN457A2317	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Secukinumab stimmt mit demjenigen des pU überein. In der eingeschlossenen Studie CAIN457A2317 wurde Secukinumab direkt mit Ustekinumab verglichen.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CAIN 457A2317	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis (PASI ≥ 12 und BSA ≥ 10 % und IGA mod 2011 ≥ 3 , mit unzureichender Kontrolle unter topischer Therapie und / oder Phototherapie und / oder vorheriger systemischer Therapie) ^b	Secukinumab (N = 337) Ustekinumab (N = 339) Davon relevante Teilpopulation ^b : Secukinumab (n = 164) Ustekinumab (n = 149)	▪ Screening: 1-4 Wochen ▪ Behandlungsphase 1: bis Woche 16 ▪ Behandlungsphase 2: bis Woche 52 ▪ Behandlungsphase 3: bis Woche 104^c	weltweit in 134 Studienzentren: Australien, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Slowakei, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich 02/2014–laufend ^d	primär: Remission PASI 90 zu Woche 16 sekundär: Remission (PASI 100), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Der pU definiert die relevante Teilpopulation nach folgenden Kriterien: (PASI > 10 oder BSA > 10 %) und DLQI > 10 sowie Versagen oder Unverträglichkeit oder Kontraindikation von mind. einer anderen konventionellen systemischen Psoriasisstherapie. Laut Einschlusskriterien der Studie sind nur Patienten mit einem PASI ≥ 12 in die Studie eingeschlossen worden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). c: Die Behandlungsphase 3 fand unter Secukinumab bis Woche 104 und unter Ustekinumab bis zum Datenbankschluss nach 52 Wochen statt. Danach endete die Behandlung mit Ustekinumab und Patienten unter Secukinumab konnten die Studie als Open-Label-Behandlung fortführen. d: Interimsanalyse zu Woche 24 BSA: Körperoberfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA mod 2011: Novartis Investigator's Global Assessment modified 2011; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Intervention	Vergleich
CAIN457A2317	Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutane Injektion ▪ Woche 0, 1, 2 und 3: 1-mal/Woche ▪ ab Woche 4: 1-mal alle 4 Wochen (bis Woche 104)	Ustekinumab 45 mg, subkutane Injektion (90 mg bei einem Körpergewicht zu Studienbeginn > 100 kg) + Placebo für Secukinumab^a, subkutane Injektion ▪ Woche 0 und 4: jeweils 1-mal ▪ danach jeweils 1-mal alle 12 Wochen (bis Datenbankschluss Woche 52)
	verbotene Begleitbehandlung: ▪ wirkstoffhaltige topische Behandlungen, z. B. mit Salizylsäure, Harnstoff, Kortikosteroide ▪ Phototherapien ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen	
a: Secukinumab und Ustekinumab wurden nach unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht. Secukinumab-Placebo wurde so eingesetzt, dass die Behandlungsarme anhand der Dosierungsfrequenz nicht zu unterscheiden waren. Ein Ustekinumab-Placebo war für die Verblindung nicht nötig. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Studie CAIN457A2317 ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, die weltweit in 134 Studienzentren durchgeführt wurde. In der Studie wurde Secukinumab mit Ustekinumab verglichen. In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 , einen Investigator's global assessment modified 2011 (IGA mod 2011) ≥ 3 sowie eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) von $\geq 10\%$ aufwiesen. Die Patienten sollten seit mindestens 6 Monaten erkrankt sein und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien oder Phototherapien oder systemischen Therapien nur unzureichend therapiert worden sein. Somit wurden in die Studie CAIN457A2317 neben systemisch unzureichend therapierten Patienten auch solche Patienten eingeschlossen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Darüber hinaus wurden auch Patienten eingeschlossen, die zwar schon eine systemische Therapie erhalten hatten, bei denen diese aber bis zum Studienbeginn nicht versagt hatte. Der pU legt 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 (siehe auch Abschnitt 2.6.2.3.2).

Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Secukinumab (N = 337) oder Ustekinumab (N = 339) randomisiert. Die relevante Teilpopulation umfasste n = 164 Patienten im Secukinumab-Arm und n = 149 Patienten im Ustekinumab-Arm der Studie.

Die erste Behandlungsphase dauerte 16 Wochen. Im Secukinumab-Arm erhielten die Patienten in den ersten 4 Wochen 300 mg Secukinumab 1-mal wöchentlich in Form von 2 Injektionen 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. Dazu erhielten die Patienten im Ustekinumab-Arm Placeboinjektionen für Secukinumab. In der zweiten Behandlungsphase bis Woche 52 wurde das Behandlungsregime der Erhaltungstherapie fortgesetzt. Die Studie ist noch laufend und die vorliegende Bewertung basiert auf Auswertungen einer geplanten Interimsanalyse nach 24 Wochen.

Nach dem Datenbankschluss in der zweiten Behandlungsphase sollen die Patienten entblindet werden. Für die Patienten im Ustekinumab-Arm endet die Studie dann. Patienten im Secukinumab-Arm werden weiterhin alle 4 Wochen mit 300 mg Secukinumab behandelt, entweder bis zur Woche 104 oder bis Secukinumab kommerziell verfügbar ist.

Neben der Studienmedikation durften die Patienten keine wirkstoffhaltigen topischen Behandlungen, Phototherapien oder andere systemische Psoriasis Behandlungen erhalten.

Der pU legt für die meisten Endpunkte Auswertungen zu Woche 24 vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und für den Endpunkt Gesundheitszustand legt der pU lediglich Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da eine Beobachtungsdauer von 16 Wochen entsprechend der Festlegung der Mindeststudiendauer als nicht ausreichend betrachtet wird (siehe Abschnitt 2.3.1).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] % ^b	Krankheits- schwere [mittelschwer/ schwer] ^c %	Zeit seit der ersten Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anzahl Patienten vorbehandelt mit ≥ 1 systemischen Therapie n (%)	Therapie- abbrecher n (%)	Studien- abbrecher n (%)
CAIN 457A2317								
Secukinumab	164	44 (14)	35 / 65	26,8 / 73,2	18,8 (12,4)	164 (100)	8 (2,4) ^d	k. A
Ustekinumab	149	44 (14)	32 / 69	30,9 / 69,1	17,0 (10,8)	149 (100)	17 (5,0) ^d	k. A
a: Anzahl Patienten der relevanten Teilpopulation b: Abweichung von 100 % aufgrund der Rundung möglich c: mittelschwer: zwischen (PASI ≥ 10 oder BSA ≥ 10 %) und (PASI ≤ 20 und BSA ≤ 20 %) sowie DLQI > 10; schwer: BSA > 20 % oder PASI > 20 sowie DLQI > 10 d: Angaben für die Gesamtstudienpopulation. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben vor. BSA: Körperoberfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl der Patienten PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus								

Hinsichtlich Alter und Geschlecht bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren durchschnittlich 44 Jahre alt. In beiden Studienarmen waren deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen, wobei die Verteilung vergleichbar war. In Bezug auf die Krankheitsschwere litt der überwiegende Teil der Patienten an schwerer Plaque-Psoriasis. Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CAIN457A2317	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie CAIN457A2317 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission (PASI 100)
 - Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des Euro Quality of Life-5 Dimension [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (System Organ Class [SOC])

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in seinem Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik (Schmerz) ^b	Symptomatik (Juckreiz) ^b	Symptomatik (Schuppung) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
CAIN457A2317	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja
a: Verbesserung des PASI Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn b: erhoben anhand einer numerischen Skala (0-10) c: keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation zu Woche 24 vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 stellt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte dar.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Studien- ebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik (Schmerz) ^b	Symptomatik (Juckreiz) ^b	Symptomatik (Schuppung) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUE	Abbruch wegen UE
CAIN457A2317	N	N	N	N	N	N	– ^c	– ^c	N	N
a: Verbesserung des PASI Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn b: erhoben anhand einer numerischen Skala (0-10) c: keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation zu Woche 24 vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; N: niedrig; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

Für alle in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Das deckt sich mit der Bewertung des pU.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse des Vergleichs von Secukinumab mit Ustekinumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden ausschließlich die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 24 Wochen berücksichtigt.

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CAIN457A2317					
Mortalität					
Gesamtmortalität	163	0	148	0	n. b.
Morbidität					
Remission (PASI 100)	163	73 (44,8)	148	50 (33,8)	1,33 [1,00; 1,76]; 0,051
Nebenwirkungen					
UE	163	126 (77,3)	148	114 (77,0)	
SUE	163	7 (4,3)	148	5 (3,4)	1,27 [0,41; 3,92]; 0,732
Abbruch wegen UE	163	4 (2,5)	148	1 (0,7)	3,63 [0,41; 32,13]; 0,256
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	163	69 (42,3)	148	64 (43,2)	0,98 [0,76; 1,27]; 0,897
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11]) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Woche 24 ^b MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Woche 24 ^b MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
CAIN 457A2317							
Morbidität							
Symptomatik							
Schmerz	162	5,17 (0,24)	-4,13 (0,15)	147	5,06 (0,24)	-4,19 (0,16)	0,07 [-0,32; 0,46]; 0,734
Juckreiz	162	7,43 (0,17)	-5,76 (0,17)	147	7,29 (0,17)	-5,72 (0,18)	-0,04 [-0,48; 0,39]; 0,841
Schuppung	162	7,64 (0,18)	-6,37 (0,16)	147	7,54 (0,17)	-6,19 (0,17)	-0,17 [-0,60; 0,25]; 0,430
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten						
gesundheitsbezogene Lebensqualität							
DLQI	keine verwertbaren Daten						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0-10 c: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus							

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität**Remission (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.

Für die Remission, erhoben mit dem mit dem PASI 100, entspricht dies der Einschätzung des pU. Allerdings leitet der pU auf Basis anderer Operationalisierungen des PASI (mittlerer PASI-Score; PASI 75 und PASI 90) einen Zusatznutzen für Secukinumab ab.

Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung

Für die Symptomatik, erhoben mit den Endpunkten **Schmerz, Juckreiz** und **Schuppung**, zeigte sich jeweils 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.

Diese Einschätzung stimmt mit derjenigen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für diese Endpunkte ableitet.

Gesundheitszustand (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.

Diese Einschätzung stimmt mit derjenigen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

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.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Nebenwirkungen

In Anhang A sind die in der Studie CAIN457A2317 am häufigsten aufgetretenen UE dargestellt. Die Auflistungen von häufigen SUE und Abbrüchen wegen UE lagen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Für die Endpunkte **SUE** und **Abbruch wegen UE** zeigte sich jeweils 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.

Die Subgruppenanalysen ergaben weder für Männer noch für Frauen einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt mit derjenigen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für diese Endpunkte ableitet.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektunterscheide zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen.

Folgende Subgruppenmerkmale wurden in die Bewertung eingeschlossen:

- Alter
- Geschlecht
- Krankheitsschwere
- Vorbehandlung mit Biologika
- Region

Nachfolgend werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal vorlagen und bei denen es zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe gab. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 14: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
CAIN457A2317						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Geschlecht						
Männer	105	48 (45,7)	102	38 (37,3)	1,23 [0,88; 1,70]	0,220
Frauen	58	21 (36,2)	46	26 (56,5)	0,64 [0,42; 0,98]	0,040
					Interaktion:	0,018 ^a
a: eigene Berechnung aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daher ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das Ausmaß war jedoch bei diesem Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU der die Subgruppenergebnisse bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Tabelle 15 zeigt die Ableitung des Zusatznutzens auf der Endpunktebene.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil / mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Mortalität		
Todesfälle	0 % vs. 0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100)	44,8 % vs. 33,8 % RR: 1,33 [1,00; 1,76] p = 0,051	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik		
Schmerz	-4,13 vs. -4,19 MD: 0,07 [-0,32; 0,46] p = 0,734	Zusatznutzen nicht belegt
Juckreiz	-5,76 vs. -5,72 MD: -0,04 [-0,48; 0,39] p = 0,841	Zusatznutzen nicht belegt
Schuppung	-6,37 vs. -6,19 MD: -0,17 [-0,60; 0,25] p = 0,430	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI	keine verwertbaren Daten	
Nebenwirkungen		
SUE	4,3 % vs. 3,4 % RR: 1,27 [0,41; 3,92] p = 0,732	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	2,5 % vs. 0,7 % RR: 3,63 [0,41; 32,13] p = 0,256	höherer / geringerer / Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Männer	45,7 % vs. 37,3 % RR: 1,23 [0,88; 1,70] p = 0,220	höherer / geringerer / Schaden nicht belegt
Frauen	36,2 % vs. 56,5 % RR: 0,64 [0,42; 0,98] p = 0,040	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^b
a: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o). b: Ein geringerer oder höherer Schaden ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist. DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab

Positive Effekte	Negative Effekte
-	-

Für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, gibt es weder positive noch negative Effekte.

Zusammenfassend ist ein 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, nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

CAIN457A2317

Novartis. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: study CAIN457A2317; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2014.

Novartis. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR): study CAIN457A2317; primary endpoint clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Novartis. Secukinumab/Cosentyx: study AIN457A2317 (CLEAR); AMNOG analysis; full combined document; primary analysis [unveröffentlicht]. 2015.

Novartis. Secukinumab/Cosentyx: study AIN457A2317 (CLEAR); AMNOG analysis; subgroup analysis of relevant adverse effects; primary analysis [unveröffentlicht]. 2015.

Novartis Pharma Services. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.08.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003434-32.

Novartis Pharmaceuticals. Efficacy of secukinumab compared to ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.12.2014 [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074982>.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Secukinumab– Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat ^c oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Zusatznutzen nicht belegt
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 Ustekinumab	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 (siehe 2.6.1).

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

Zusammenfassend ergibt sich weder für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind (Fragestellung A), noch für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind (Fragestellung B), ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Für Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, beansprucht der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Tabelle 18 zeigt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie die gewählte Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 18: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Secukinumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet ^a	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Methotrexat
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 Ustekinumab	Ustekinumab
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht			

Für die Fragestellung A (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind) benennt der pU Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie. Er führt aus, dass für Fragestellung A keine direkt vergleichende Evidenz zur Verfügung stehe, deswegen solle die Nutzenbewertung auf Basis eines indirekten Vergleichs erfolgen. Eine orientierende Literaturrecherche habe gezeigt, dass die bestmögliche Evidenz für einen indirekten Vergleich für den Wirkstoff Methotrexat vorliege. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der G-BA hat für diese Fragestellung, anders als bei Fragestellung B, nicht gleichwertige und für die Patienten austauschbare Therapieoptionen benannt. Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie, ist davon auszugehen, dass die genannten Therapieoptionen (Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie) für den einzelnen Patienten gerade nicht als gleichwertig und austauschbar angesehen werden

können. Vielmehr muss für jeden Patienten geprüft werden, welche dieser Therapien für ihn die richtige ist. Dies ist durch die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Methotrexat, wie sie der pU vornimmt, aber nicht gewährleistet. Die Argumentation des pU, dass die best-mögliche Evidenz für einen indirekten Vergleich für den Wirkstoff Methotrexat vorliege, ist dabei nicht entscheidend. Ob für die Patienten in der Studie auf der Methotrexat-Seite (Studie CHAMPION) Methotrexat die optimale Therapie darstellt, geht aus den Angaben im Dossier nicht hervor, ist vor dem Hintergrund, dass diese dreiarmlige Studie neben Adalimumab- und Methotrexat- auch einen Placebo-Arm hat, sogar fraglich. Die aus der Einschränkung resultierende Beschränkung auf einen indirekten Vergleich von Secukinumab vs. Methotrexat hat darüber hinaus zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls für die Teilpopulation der Patienten möglich wären, für die Methotrexat die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, nicht jedoch für alle Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind. Dies ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht von entscheidender Konsequenz, da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich aus anderen Gründen nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 2.3.1).

Für Fragestellung 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) folgt der pU der Festlegung des G-BA und wählt Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung A

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Secukinumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ([PASI > 10 oder BSA > 10 %] und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen. Die Bewertung sollte anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage eines indirekten Vergleichs erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pUs wird bis auf die folgenden Punkte gefolgt.

Patientenpopulation

Der pU schließt erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ([PASI > 10 oder BSA > 10 %] und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage

kommen und zuvor mit keiner konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden in seine Nutzenbewertung ein. Damit weicht der pU vom G-BA ab, der keine Einschränkung auf nicht vorbehandelte Patienten vorgenommen hat.

Vergleichstherapie

Für die Suche nach Studien für den direkten Vergleich benennt der pU eine patienten-individuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB). Für den indirekten Vergleich benennt der pU als Vergleichstherapie ausschließlich Methotrexat und folgt damit nicht der Festlegung des G-BA (siehe auch Abschnitt 2.3.1).

Endpunkte

Die Bewertung des pU sollte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgen. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Studiendauer

Für die Suche nach Studien für den direkten Vergleich sollten RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen werden. Für den indirekten Vergleich beschränkt der pU die Mindeststudiendauer auf 12 Wochen. Der Vorgehensweise des pU wird nicht gefolgt.

Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung B

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ([PASI > 10 oder BSA > 10 %] und DLQI > 10), die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen. Die Bewertung sollte anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen.

Die vom pU festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp und Studiendauer sind geeignet, relevante Studien für die Nutzenbewertung von Secukinumab zu identifizieren. Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da 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 (Fragestellung A), keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.6.1, 2.6.2.1 und 2.6.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

In der Auflistung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene sind die in der Regel zu bewertenden „sonstigen Aspekte“ nicht genannt. Diese werden jedoch in der Ergebnistabelle 4-18 in Modul 4 A vom pU dargestellt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Studiendesign und die Methodik anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements zu beschreiben. Dem wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Charakteristika der Studienpopulation anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Gewicht, Schweregrad der Psoriasis-Erkrankung und Zeit seit der Erstdiagnose darzustellen.

Die vom pU genannten Merkmale reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation aus.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie bezüglich Fragestellung B identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die im Dossier präsentierten Meta-Analysen bezüglich Fragestellung A sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Im Modul 4 A legt der pU für alle Endpunkte zusätzlich zu den Auswertungen der Patienten bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte, noch 2 Sensitivitätsanalysen vor. In die vom pU benannte Sensitivitätsanalyse 1 gingen Patienten ein, bei denen mindestens 2 andere konventionelle systemische Psoriasis Therapien nicht angesprochen hatten, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. Die Sensitivitätsanalyse 2 umfasste Patienten bei denen mindestens eine andere konventionelle systemische Psoriasis Therapie nicht angesprochen hatte, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert war, sofern Fumarsäureester nicht die einzige Therapie war, die verordnet wurde (Patienten, die ausschließlich mit Fumarsäureester vortherapiert wurden, wurden ausgeschlossen).

Diese Analysen wurden aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen: Die Vorbehandlung ist im vorliegenden Krankheitsgebiet ein potenzieller Effektmodifikator. Subgruppenanalysen, inklusive eines zugehörigen Interaktionstests, stellen eine geeignete Methode für die Untersuchung der Effektmodifikation durch ein bestimmtes Merkmal dar. Die vom pU präsentierten Sensitivitätsanalysen sind methodisch für die Untersuchung, ob sich unterschiedliche Behandlungseffekte durch die Anzahl der Vorbehandlungen ergeben, nicht geeignet. Darüber hinaus ist die Relevanz des Effektmodifikators Vorbehandlung mit Fumarsäureestern unklar.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU führte Interaktionstests für binäre Endpunkte mit dem Effektmaß Odds Ratio durch. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf dem Effektmaß relatives Risiko, daher wurden die Interaktionstests unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet. Um eine mögliche Effektmodifikation zu analysieren, wurden die jeweiligen Interaktionen mittels Cochrans Q-Test untersucht.

Der pU erklärt, Subgruppenanalysen für kategoriale Variablen nur durchzuführen, wenn dies basierend auf der Anzahl an Ereignissen auf Ebene der gesamten zu analysierenden Hauptanalyse als sinnvoll angesehen wird bzw. die Anzahl der Ereignisse als ausreichend für die Anpassung der den Analysen zugrundeliegenden Modellen angesehen wird. Dies wird nicht konkret festgelegt. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten zur Analyse von Subgruppen. Große Subgruppeneffekte lassen sich auch bei kleinen Patientenzahlen aufdecken. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden [12].

Indirekte Vergleiche

Die im Dossier präsentierten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Fragestellung A***Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien****Studienliste des pU*

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Für den direkten Vergleich wurde keine relevante Studie identifiziert.

Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich

Im vorliegenden Dossier hat der pU mittels bibliografischer Recherche und Suche in Studienregistern nach Studien für indirekte Vergleiche für die Fragestellung A mit dem Wirkstoff Methotrexat gesucht.

Die Beschränkung der Suchen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Methotrexat ist jedoch nicht dazu geeignet, Studien mit der vom G-BA vorgegebenen „patientenindividuell optimierten Standardtherapie“ unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie vollständig zu identifizieren.

Da sich die vorgelegten Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens für die Fragestellung A eignen (für die Begründung siehe Abschnitt 2.3.1) wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

Fragestellung B***Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter******StudienStudienliste des pU***

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Secukinumab identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und Anhang 4-E) des Dossiers.

Fragestellung A***Direkte Vergleiche***

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekte Vergleiche

Der pU zieht einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo heran. Hierzu umfasst sein Studienpool 6 RCT.

Auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs schließt der pU die Zulassungsstudien CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE ein. In den Studien

wird Secukinumab mit Placebo verglichen. Die Studiendauer für den randomisierten Vergleich betrug jeweils 12 Wochen.

Auf der Komparator-Seite schließt der pU die Studie CHAMPION ein. In der Studie wurde Methotrexat mit Placebo verglichen. Die Studiendauer für den randomisierten Vergleich betrug 16 Wochen.

Die vom pU präsentierte Datenlage für den indirekten Vergleich ist Abbildung 1 zu entnehmen.

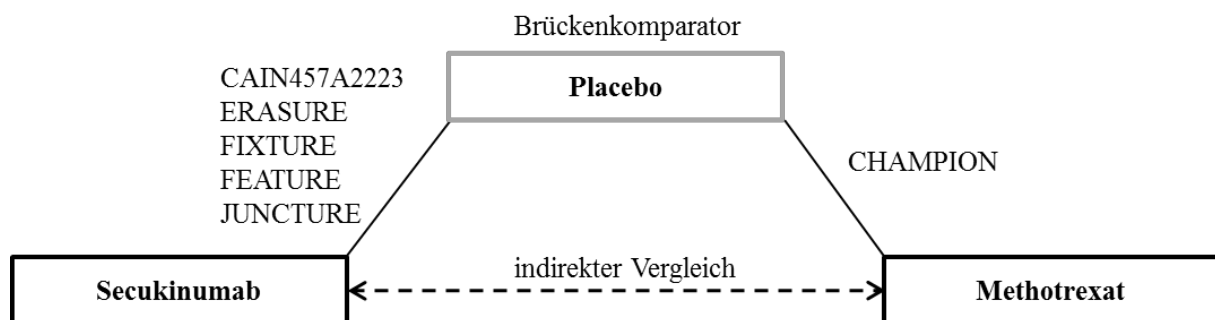


Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo (Fragestellung A)

Eine ausführliche Darstellung der Charakteristika und Interventionen der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien befindet sich in Anhang B.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.1) und wird im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Fragestellung B

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab legt der pU eine randomisierte kontrollierte Studie (CAIN457A2317) vor, in der Secukinumab mit Ustekinumab direkt verglichen wird. Die Studie ist zur Bestimmung des Zusatznutzens von Secukinumab geeignet.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

In seine Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie CAIN457A2317 ein. Das Studiendesign dieser

Studie ist nachvollziehbar beschrieben. Eine umfassende Beschreibung der Studie CAIN457A2317 findet sich in Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Bewertung.

Population

In die Studie CAIN457A2317 wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, deren Krankheitsschwere durch einen $\text{PASI} \geq 12$ und $\text{BSA} \geq 10\%$ sowie $\text{IGA mod 2011} \geq 3$ charakterisiert war. Die Patienten sollten auf eine vorherige Behandlung mit topischen Therapien, Phototherapie oder systemischen Therapien nur unzureichend angesprochen haben.

Gemäß der deutschen Psoriasis Leitlinie ist es nicht ausreichend, den Schweregrad einer Plaque-Psoriasis ausschließlich anhand von Scores zur Quantifizierung von Hautsymptomen zu bestimmen, sondern es sollte auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten berücksichtigt werden. Demnach ist eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als ($\text{PASI} > 10$ oder $\text{BSA} > 10\%$) und $\text{DLQI} > 10$ charakterisiert [13] (zur Erläuterung der Instrumente PASI und DLQI siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Entsprechend dieser Definition, definiert der pU die relevante Teilpopulation bezüglich der Krankheitsschwere als Patienten mit ($\text{PASI} > 10$ oder $\text{BSA} > 10\%$) und $\text{DLQI} > 10$. Allerdings wurden in die Studie CAIN457A2317 Patienten mit PASI-Score ≥ 12 eingeschlossen. Dadurch liegen für Patienten mit dem PASI-Score 11 keine Daten vor.

Bezüglich der Vorbehandlung umfasst die für die Fragestellung B relevante Teilpopulation erwachsene Patienten, 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. Der pU definiert die relevante Teilpopulation bezüglich der Vorbehandlung als Patienten, bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert war. Da in die Studie CAIN457A2317 auch Patienten eingeschlossen wurden, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten, oder bei denen eine systemische Therapie bis zum Studienbeginn nicht versagt hatte, legt der pU zusätzliche Auswertungen vor, in denen er die oben genannte Definition der Krankheitsschwere sowie die Vorbehandlung berücksichtigt.

Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung B relevante Teilpopulation adäquat ab und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum die Ergebnisse der Studie CAIN457A2317 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie sei zu 25 % in deutschen Zentren durchgeführt worden. Die Ergebnisse auf Länderebene seien mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Die Studienpopulation sei bezüglich der demografischen Charakteristika mit der deutschen Zielpopulation vergleichbar. Dies zeige ein

Abgleich mit dem deutschen Psoriasis-Register PsoBest [14]. Die Richtlinien der deutschen Psoriasis Leitlinie [13] seien in der Studie umgesetzt worden.

Die Angaben des pU erscheinen umfassend und plausibel.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingingen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.6.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- PASI: teilweise eingeschlossen

Gemäß der deutschen Psoriasis Leitlinie wird der PASI in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades von Psoriasis eingesetzt [13]. Darüber hinaus werden verschiedene Operationalisierungen des PASI als Endpunkte in klinischen Studien verwendet [15,16]. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Auch der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Aus den Bewertungen der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Dabei werden die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich gewichtet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Der pU legt verschiedene Operationalisierungen des PASI vor. In Tabelle 19 werden die vom pU vorgelegten Operationalisierungen sowie ihre Einbeziehung in die Bewertung dargestellt.

Tabelle 19: Vom pU im Dossier vorgelegte Operationalisierungen des PASI

Operationalisierung des PASI		In die Bewertung eingeschlossen (ja/nein)
Mittlere Änderung des PASI vom Studienbeginn zu Woche 24		nein
Anzahl Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um	mindestens 75 % (PASI 75)	nein
	mindestens 90 % (PASI 90)	nein
	100 % (PASI 100)	ja
Zeit bis zum Erreichen von	PASI 75 Response	nein
	PASI 90 Response	nein
Anzahl Patienten mit Krankheitsschub zu Woche 24 ^a		nein
a: Anzahl Patienten, bei denen sich die maximale PASI Verbesserung, die sie seit Studienbeginn erreichten, wieder um mehr als 50 % reduziert hat		
PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU begründet die Patientenrelevanz des PASI und insbesondere der vorgelegten Operationalisierungen mit der Empfehlung dieses Messinstrumentes in Leitlinien sowie einer Korrelation der PASI Response mit einer Verbesserung der Lebensqualität. Bei PASI 100, also einer Verbesserung des PASI um 100 %, leitet der pU die Patientenrelevanz aus der Symptommfreiheit ab. Er zitiert eine Reihe von Quellen um seine Argumentation zu stützen [9,17-21].

Hinsichtlich der Patientenrelevanz wurde dem pU nur teilweise gefolgt. Abweichend vom pU wurden die Operationalisierungen des PASI auf der Grundlage von PASI 75 bzw. PASI 90, die mittlere Änderung des PASI-Scores zu Woche 24 sowie die Anzahl der Patienten mit Krankheitsschub nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die vom pU zitierten Quellen sind nicht geeignet die vom pU reklamierte Patientenrelevanz dieser Endpunkte zu belegen. In den angegebenen Quellen wurde entweder keine Korrelation zwischen PASI und der dermatologischen Lebensqualität untersucht oder es wurde maximal eine schwache Korrelation gezeigt. In Zusammenschau mit weiteren Quellen wurde deutlich, dass die Datenlage zur Korrelation zwischen PASI und Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heterogen ist und keine eindeutigen Aussagen erlaubt [22,23].

Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verbesserungen des PASI um weniger als 100 %, also auch bei PASI 75 und PASI 90, Psoriasis-Symptome weiterhin vorhanden sind und den Patienten beeinträchtigen. Demgegenüber kann nur eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100), also eine vollständige symptomatische Remission, auch ohne die Verknüpfung mit der Lebensqualität des Patienten, eindeutig als eine patientenrelevante Verbesserung angesehen werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden

daher ausschließlich Auswertungen auf Grundlage des PASI 100 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass der PASI 100 als ein realistisches Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen wird. Dies bestätigt auch die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [13,17].

- IGA mod 2011: nicht eingeschlossen

Die IGA mod 2011 ist ein Messinstrument zur Gesamtbewertung der Psoriasis durch den Arzt. Mittels IGA mod 2011 bewertet der Arzt die Symptome der Erkrankung – Rötung, Dicke und Schuppung – in 5 Kategorien (0 = Symptomfrei; 1 = beinahe Symptomfrei; 2 = leichte Erkrankung; 3 = moderate Erkrankung; 4 = schwere Erkrankung). Der IGA mod 2011 wurde durch den pU aus einer Vorgängerversion weiterentwickelt [24]. Der pU selbst schätzt den IGA mod 2011 als weniger sensitiv und zudem subjektiver als den PASI ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der IGA mod 2011 nicht herangezogen, da er gegenüber dem PASI keine neuen Aspekte in die Bewertung einbringt und somit redundant ist.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der pU zieht den Fragebogen EQ-5D in seine Nutzenbewertung ein. Dieser misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands [25]. Der pU bezieht die EQ-5D VAS zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heran. Abweichend vom pU wurde der Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt in Modul 4 A eine Auswertung auf Basis der Veränderungen der Mittelwerte zwischen dem Studienbeginn und Woche 16 vor.

Diese Auswertung war für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da eine Beobachtungsdauer von 16 Wochen entsprechend der Festlegung der Mindeststudiendauer in Abschnitt 2.6.2.1 als nicht ausreichend betrachtet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D: nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Einzeldomänen (Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit). Jeder einzelnen Domäne ordnen Patienten mittels einer Bewertungsskala eine von 3 Ausprägungen funktionaler Beeinträchtigung zu (keine Probleme,

einige Probleme, starke bzw. extreme Probleme). Auf Basis dieser Einschätzungen zu den 5 Fragen wird für jeden Patienten ein Gesundheitsprofil („Health Profile“) erstellt [25].

Der pU legt für jede der 5 Domänen für den Zeitraum vom Studienbeginn bis Woche 16 jeweils folgende Auswertungen vor:

- Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verbesserten,
- Anzahl der Patienten, die sich um mindestens eine Kategorie verschlechterten.

Die Ergebnisse der 5 Einzelfragen des EQ-5D dienen zunächst nur der rein deskriptiven Darstellung [25]. Eine Auswertung der Einzelfragen des EQ-5D ist dabei von den Entwicklern des Fragebogens nicht vorgesehen und auch nicht geeignet, um Aussagen zum allgemeinen Gesundheitszustand, geschweige denn zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu treffen.

Neben der Auswertung der einzelnen Domänen legt der pU die mittlere Änderung des EQ-5D Indexes zu Woche 16 vor. Da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann, wird er nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus wird die Beobachtungsdauer von 16 Wochen für alle Operationalisierungen des EQ-5D als nicht ausreichend betrachtet.

- DLQI: eingeschlossen

Der DLQI ist ein Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen wie Psoriasis. Der Fragebogen enthält 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung und wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) über 1 (etwas) und 2 (stark) bis 3 (sehr stark) gehen. Es wird ein Gesamtscore gebildet, der Werte von 0 bis 30 annehmen kann. Je niedriger der Score ist, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität [26].

Der pU legt Auswertungen zur mittleren Änderung des DLQI zwischen Studienbeginn und Woche 16 sowie Responderanalysen zum Anteil der Patienten vor, die zu Woche 16 einen DLQI von 0 oder 1 hatten.

Der DLQI ist grundsätzlich ein valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Allerdings waren die vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da eine Beobachtungsdauer von 16 Wochen entsprechend der Festlegung der Mindeststudiendauer in Abschnitt 2.6.2.1 als nicht ausreichend betrachtet wird.

- Schmerz, Juckreiz und Schuppung: eingeschlossen

Der pU beschreibt in Modul 4 A das elektronische Psoriasis-Tagebuch, das von ihm für den Einsatz bei klinischen Studien entwickelt und validiert wurde [27]. Das Tagebuch enthält 16 Elemente zu den folgenden Bereichen: Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Stechen, Brennen,

rissige Haut und Hautrötung, Einfluss der Psoriasis auf das tägliche Leben (Scham, Vermeidung von Aktivitäten mit Anderen und Bewegungseinschränkungen) und das Maß an empfundenen Beeinträchtigungen. Der Patient bewertet seine Psoriasis-bedingten Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden auf jeweils einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (so starke Beeinträchtigung, wie man sie sich nur vorstellen kann). Höhere Werte beschreiben daher einen schlechteren Zustand als geringere Werte.

Der pU legt in seinem Dossier nur die Auswertungen des Schweregrades der Symptome Schmerz, Juckreiz und Schuppung vor. Er legt mehrere Quellen vor, um zu belegen, dass die Betroffenen diese Symptome als besonders relevant einschätzen [14,28,29]. In der Studie CAIN457A2317 war lediglich die Erhebung der genannten 3 Symptome durch das Psoriasis-Tagebuch a priori geplant.

Die Bewertung des Schweregrades von Schmerz, Juckreiz und Schuppung anhand einer Skala von 0 bis 10 wurde als patientenrelevant betrachtet und in die Bewertung eingeschlossen. Die 3 Endpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung wurden als Symptomatik in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wurde nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wurde lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- UE die zum Studienabbruch führten: eingeschlossen
- UE von speziellem Interesse: teilweise eingeschlossen

Der pU legt in Modul 4 A eine Auswahl unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse vor und benennt diese Kategorie als „Die Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse“. Dies sind: Infektionen und Infestationen, Neutropenie, Hypersensitivität, bösartige und unspezifizierte Tumore, MACE, Immunogenität, Morbus Crohn. Das Vorgehen wird für die Nutzenbewertung nicht übernommen. Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf dieser Basis wurde in die vorliegende Dossierbewertung folgendes UE von speziellem Interesse eingeschlossen:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Folgende Operationalisierung legt der pU in Modul 4 A vor: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ des MedDRA, die im Rahmen der Studie bis zur Woche 24 gemeldet wurde.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in Modul 4 A Effektmodifikationen zu folgenden Merkmalen:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Krankheitsschwere (mittelschwer [zwischen $\text{PASI} \geq 10$ oder $\text{BSA} \geq 10\%$ und $\text{PASI} \leq 20$ oder $\text{BSA} \leq 20\%$]; schwer [$\text{BSA} > 20\%$ oder $\text{PASI} > 20$])
- Gewicht (≤ 100 kg; > 100 kg)
- Vorherige Therapie mit Biologika (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (ja, nein)
- Vorherige Therapie mit Biologika (anti-TNF) (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Biologika (anti-TNF) (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens einer Therapie mit Nicht-Biologika (ja, nein)
- Versagen/Unverträglichkeit von mindestens 2 Therapien mit Nicht-Biologika (ja, nein)
- Land
- Region (Asien und Afrika, Osteuropa, Nordamerika und Australien, Westeuropa).

In Modul 4 A wurden gemäß den gesetzlichen Vorgaben Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere untersucht. Dabei waren die Untersuchungen der Merkmale Gewicht sowie der vorhergehenden Therapien in der Studie CAIN457A2317 a priori geplant. Die Merkmale Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Land und Region wurden post hoc festgelegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Vorbehandlung mit Biologika sowie Region untersucht. Allerdings erschien die vom pU vorgenommene Aufteilung der Regionen (Asien und Afrika, Osteuropa, Nordamerika und Australien, Westeuropa) als nicht sinnvoll. Deswegen wurden die länderspezifischen Ergebnisse in Subgruppen nach Kontinenten zusammengefasst.

Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der im Dossier des pU vorgelegte indirekte Vergleich randomisierter kontrollierter Studien wird zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Daher wird das Ergebnis nicht kommentiert.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung A

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Eigen- und Fremdstudien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens, insbesondere aufgrund der Studiendauer, nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.1) und werden daher nicht weiter kommentiert.

Fragestellung B

Der pU benennt die CAIN457A2317 Studie als Evidenzstufe 1b und schätzt das Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie auf Endpunkteebene als niedrig ein. Des Weiteren gibt der pU an, dass die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studie CAIN457A2317 hoch sei und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sehr gut geeignet sei.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie auf Endpunkteebene (für die eingeschlossenen Endpunkte) ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Da für die Bewertung des Zusatznutzens nur eine relevante RCT vorlag, konnten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung A

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, basiert auf Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs der Eigenstudien CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE und der Fremdstudie CHAMPION, bei dem Secukinumab über den Brückenkompator Placebo mit Methotrexat verglichen wurde. Der pU leitet daraus einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine für die Beantwortung der Fragestellung A relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung ist dem Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.

Die aufgrund dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab ist Abschnitt 2.3.3 zu entnehmen.

Fragestellung B

Der pU leitet für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Der pU begründet den abgeleiteten Zusatznutzen mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Secukinumab bei den verschiedenen Morbiditätsendpunkten erhoben mit dem PASI (mittlere PASI-Score; PASI 75, PASI 90 und PASI 100 Response zu Woche 24 und Zeit bis zur PASI 75 und PASI 90 Response in Woche 24).

Hinsichtlich der Lebensqualität leitet der pU den Zusatznutzen auf Basis der statistisch signifikanten Ergebnisse des DLQI-Scores zu Woche 16 sowie der Responderanalyse zum DLQI zu Woche 16 ab. Dem pU erscheint eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten oder Ländereffekte als unwahrscheinlich. Deswegen zieht er die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht heran.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Wie in Abschnitt 2.6.2.4.3 erläutert, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Auswertung der PASI 100 Responder herangezogen. Die Auswertungen des DLQI konnten nicht für die Bewertung herangezogen werden, da der Auswertzeitpunkt 16 Wochen als nicht aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingeschätzt wurde. In der Nutzenbewertung wurden abweichend vom Vorgehen des pU auch Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die aufgrund dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab ist Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche für die Fragestellung A mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der indirekte Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur Argumentation siehe Abschnitte 2.6.1, 2.6.2.1 und 2.6.2.3.2).

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Secukinumab „ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [30,31].

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Teilpopulationen.

Teilpopulation A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für Teilpopulation A festgelegt:

Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA), Schmalband Ultraviolett B-Licht [NB-UVB]).

Teilpopulation B

Erwachsene 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für Teilpopulation B festgelegt:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Die Therapie der Plaque-Psoriasis wird individuell für den Patienten angepasst. Für mittelschwer bis schwer erkrankte Patienten stehen neben topischen Therapien konventionelle systemische Therapien (beispielsweise Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie) sowie Biologika (beispielsweise Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab) zur Verfügung. Laut pU weist Secukinumab einen neuartigen Wirkmechanismus auf, der das Entzündungsgeschehen, welches der Psoriasis zugrunde liegt, gezielt unterbricht. Durch die

Behandlung mit Secukinumab können laut pU eine schnelle Wirkung, eine lange Symptombefreiheit und eine gute Verträglichkeit der Behandlung erzielt werden.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass zur Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis nur begrenzt Literatur zur Verfügung steht. Neben den Ergebnissen einer Literaturrecherche verwendet er daher eine beauftragte GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes (HRI) zur Bestimmung der Zielpopulation [32].

Die Zielpopulation wird in mehreren Schritten hergeleitet:

1) Prävalenz der Psoriasis

Zunächst bestimmt der pU die Prävalenz der Psoriasis. Aus der Routinedatenanalyse ergibt sich laut pU eine Prävalenz von 2,28 % für den Anteil der GKV-Patienten, die an Psoriasis erkrankt sind. Zur Erhebung der Prävalenz wurden alle Versicherten aus einer repräsentativen Stichprobe identifiziert, die zwischen 2007 und 2012 durchgehend versichert waren sowie eine gesicherte ambulante oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose ICD-10 L40 erhalten haben. Diesen Anteil validiert der pU mit Angaben des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2002 (geschätzte Prävalenz für Nordeuropa 2 % bis 3 %) und einer weiteren Publikation mit deutschen Daten aus dem Jahr 2005 (Prävalenz 2,5 %) [33,34]. Zur Herleitung der Patienten in der Zielpopulation berechnet der pU für das Jahr 2010 1 594 283 GKV-Versicherte, die an einer Psoriasis erkrankt sind. Diese Zahl schränkt der pU entsprechend der Zulassung in den nächsten Schritten weiter ein.

2) Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis

Der pU ermittelt anhand der Publikation von Pariser et. al einen Anteil der Krankheitsform Plaque-Psoriasis von 80 % bis 90 % und gleicht diesen mit weiteren Literaturquellen ab [13,35,36].

3) Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre

Auf Grundlage der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse leitet der pU einen Anteil der Erwachsenen von 99,7 % ab [37].

4) Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 18 Jahre

Den Anteil der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis bestimmt der pU anhand verschiedener Literaturstellen mit 7,3 % bis 40 % [38-40].

5) Anzahl der Patienten, die mit systemischer Therapie behandelt werden

Den Anteil der systemisch behandelten Patienten ermittelt der pU anhand Registerdaten. Ziel der Untersuchung von Nast et al. (2008) war die Erhebung des Verschreibungsverhaltens in

Dermatologiepraxen in Berlin und Brandenburg [41]. Der pU entnimmt der Publikation, dass 30 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eine systemische Behandlung erhielten. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass alle Patienten, die zurzeit eine systemische Therapie erhalten, der Patientengruppe entsprechen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Somit weist der pU 27 848 bis 171 666 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis innerhalb der GKV für die Zielpopulation aus.

Diesen Patientenpool teilt der pU wiederum dem G-BA Beschluss zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgend in Teilpopulation A und B auf. Laut pU wird der Anteil der Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf eine konventionelle systemische Therapie nicht ansprechen, in der Literatur mit 20 % bis 28,9 % angegeben [42,43]. Dabei stützt sich der pU zum einen auf eine Studie aus den USA, in der die Abbruchraten bei Patienten erhoben wurden, die mit konventioneller systemischer Therapie und Phototherapie behandelt wurden [42]. Zum anderen zieht der pU die aktuellen Einschlusszahlen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest heran. Bei Einschluss in das Register wird dokumentiert, ob Patienten mit einer konventionellen systemischen Therapie behandelt werden oder mit einem Biologikum [43]. Da die Registerdaten wöchentlich aktualisiert werden schwankt der Anteil im Jahresverlauf geringfügig.

Aus den Angaben schließt der pU, dass 71,1 % bis 80 % der Zielpopulation unter Teilpopulation A fallen (19 800 bis 137 333 Patienten) und 20 % bis 28,9 % unter Teilpopulation B (5570 bis 49 611).

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt die einzelnen Schritte zur Ermittlung der Zielpopulation transparent. Die Berechnung der Zielpopulation basiert auf Daten aus dem Jahr 2010 und ist daher von eingeschränkter Aktualität. Neben den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse nutzt der pU Angaben aus der Literatur. Er weist ausdrücklich auf Unsicherheit hin und berücksichtigt diese mit Angabe einer Spanne. 3 Aspekte werden im Folgenden kritisch bewertet.

Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis

In den 3 Publikationen, die der pU zur Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis heranzieht, stimmt die Schweregradeinteilung nicht mit der Definition in der Versorgungsleitlinie [13] bzw. dem europäischen Konsensus [44] überein, auf die der pU sich in seinem Dossier bezieht. Seit 2011 werden die Schweregrade der Plaque-Psoriasis mithilfe folgender Angaben bestimmt:

- Angabe zum Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche, bezeichnet als Body Surface Area (BSA) oder
- Bestimmung eines Indexes, der die Ausprägung der Krankheitssymptome sowie deren Ausmaß berücksichtigt, der sogenannte Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
- jeweils in Verbindung mit einem Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, der Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Laut Versorgungsleitlinie [13] bzw. dem europäischen Konsensus [44] liegt eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vor, wenn folgende Werte erreicht sind: (BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10.

Die vom pU zitierten Publikationen weichen von dieser Schweregradeinteilung aus 2 Gründen ab:

- In 2 Publikationen entsprechen die Werte nicht der Definition. So wird bei Augustin et al. (2008) [40] die mittelschwere Psoriasis definiert ab PASI 10 bis 20 statt PASI > 10, bei Augustin et al. (2011) [38] wird die mittelschwere Psoriasis definiert ab BSA 2 bis 10.
- In keiner der vom pU angeführten Publikationen werden die Angaben zu BSA oder PASI mit den Angaben zum DLQI verknüpft. Bei Augustin et al. (2011) [38] finden sich keine Angaben zum DLQI. Die beiden anderen Publikationen enthalten zwar Angaben zum DLQI, diese werden jedoch getrennt von den Angaben zu BSA oder PASI berichtet [39,40].

In einer im Rahmen der Dossierbewertung identifizierten Publikation von Augustin et al. (2008) finden sich Daten einer prospektiven sektorübergreifenden multizentrischen beobachtenden Kohortenstudie aus Deutschland mit Daten aus den Jahren 2004 bis 2005, aus deren Ergebnissen sich ein Anteil von 23,34 % der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis mittels PASI > 10 und DLQI > 10 berechnen lässt [45]. Dieser Wert liegt in der Mitte der vom pU angegebenen Spanne.

Anteil der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Auch hier entspricht die Schweregradeinteilung nicht der Definition der Versorgungsleitlinie [13] bzw. dem europäischen Konsensus [44], da der DLQI Fragebogen nicht einbezogen wurde. Die Daten stammen aus dem Jahr 2006, seitdem hat sich die Versorgungssituation in diesem Therapiegebiet insbesondere durch die Biologika stark verändert, sodass sich auch der Anteil der Patienten geändert hat, die systemisch behandelt werden. Zudem ist fraglich, ob allein durch den Anteil der systemisch behandelten Patienten in dieser Studie ein Rückschluss gezogen werden kann auf den Anteil der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen bzw. hierfür geeignet sind. Die Angaben des pU sind daher mit großer Unsicherheit behaftet.

Literaturrecherche

Der pU gibt an, dass er eine orientierende Literaturrecherche bei PubMed zur Identifizierung relevanter Publikationen und Übersichtsarbeiten zur Bestimmung der Prävalenz durchgeführt hat. Es fehlen Angaben zur Suchstrategie, zum Datum der Suche und zu den Trefferzahlen.

Fazit

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Sie birgt jedoch Unsicherheit insbesondere durch Mängel bei der

Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis und des Anteils der systemisch behandelten Patienten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz keine Angaben aus der Literatur vorliegen. Auf Basis von Marktforschungsangaben rechnet er bis 2020 mit einem jährlichen Wachstum von 1,1 %. Als Gründe gibt er eine verbesserte Diagnostik und den demographischen Wandel in der Gesellschaft an.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Der pU reklamiert einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut keinen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Unter die Balneophototherapien fallen die synchrone und die asynchrone Photosoletherapie sowie die Balneo-PUVA-Therapie. Der pU weist darauf hin, dass die Kosten für die Balneophototherapie beispielhaft anhand der Balneo-PUVA-Therapie dargestellt werden, da er angibt, dass die Kosten für alle 3 Formen der Balneophototherapie identisch sind.

Die Fachinformationen sehen für die medikamentösen Therapien eine anfängliche Auf-titrierung bzw. Anfangsdosierung vor. Bei den Neuberechnungen in dieser Dossierbewertung wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt. Des Weiteren wird für jeden Wirkstoff nur die wirtschaftlichste Variante berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die ausschließlich medikamentösen Behandlungen sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [30,31,46-52].

Die Phototherapien werden zyklisch angewendet. Für die Balneophototherapie geht der pU von 24 bis 48 Anwendungen pro Jahr aus, wobei er sich auf die Fachinformation von Methoxsalen [53] beruft. Laut G-BA Beschluss vom 13. März 2008 sind bis zu 70 Anwendungen der Balneophototherapie pro Jahr möglich [54]. Bei der Berechnung der durchschnittlichen Kosten der Balneophototherapie stellt die Obergrenze des pU eine Unterschätzung dar. Für die orale PUVA setzt der pU 32 bis 48 Anwendungen pro Jahr an; er verweist dazu auf die Fachinformation von Methoxsalen [53]. Aufgrund fehlender Angaben zu den Abständen der Intervalltherapie folgt er dem G-BA Beschluss vom 13. März 2008 zur

Balneophototherapie [54]. Somit kann ein Behandlungszyklus nach frühestens 6 Monaten wiederholt werden.

Der pU setzt für die Therapie mit NB-UVB 3 bis 5 Behandlungen pro Woche an. Der Behandlungszyklus beträgt laut pU 4 bis 6 Wochen und kann frühestens nach 6 Monaten wiederholt werden. Der pU beruft sich auf die Angaben der Versorgungsleitlinie sowie auf Ochsendorf et al. [55] und Mrowietz et al. [44]. Insgesamt führt er 24 bis 60 Behandlungen pro Jahr an. Die Anlehnung an den G-BA Beschluss zur Balneophototherapie zur Bestimmung der Abstände zwischen den Behandlungszyklen ist aufgrund fehlender weiterer Informationsquellen nachvollziehbar. Die Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Behandlungszyklus anhand der angegebenen Literatur sind nicht nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Mehrzahl der Fachinformationen sieht eine patientenindividuelle Dosierung vor. Die Angaben zum Verbrauch sollten sich daher nach der minimalen bzw. maximal vorgesehenen Dosis richten.

Ciclosporin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,5 kg. Der Mikrozensus von 2013 gibt jedoch ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg an [56]. Des Weiteren setzt der pU für Ciclosporin 2,5 mg bis 3,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag an. Dies entspricht nicht der Fachinformation. Entsprechend der minimalen bzw. maximal vorgesehenen Dosis werden für die Neuberechnung 2,5 mg bis 5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag angenommen.

Den Verbrauch für Methotrexat Tabletten berechnet der pU mit einer Spanne von 5 mg bis 22,5 mg pro Woche. Dies entspricht nicht der Fachinformation. Auf Basis der Fachinformation wird für die Neuberechnung der Jahrestherapiekosten eine Spanne von 7,5 mg bis 30 mg pro Woche zugrunde gelegt.

Infliximab wird ebenfalls in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, auch hier sollten zur Berechnung des Verbrauchs 76,3 kg Körpergewicht statt 85,5 kg zugrunde gelegt werden. Da die Erhaltungstherapie alle 8 Wochen verabreicht wird, ergeben sich für die Folgejahre abweichend von den Angaben des pU 6,5 Infusionen pro Jahr bei einer Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht.

Für Ustekinumab fallen bei einer Anwendung alle 12 Wochen 4,33 statt 4,4 Injektionen pro Jahr an.

Die Angaben zu Secukinumab, Fumarsäureester und Adalimumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [30,31,46,49].

3.2.3 Kosten

Secukinumab ist mit Stand vom 01.06.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2015 wieder.

Für Ciclosporin 100 mg gibt der pU nur die Kosten für die N2 Packung mit 50 Stück an. Es ist jedoch auch eine N3 Packung mit 100 Stück verfügbar, die aus wirtschaftlichen Aspekten gewählt werden sollte.

Seit dem Ablauf des Patentschutzes für Remicade am 15.02.2015 stehen für den Wirkstoff Infliximab 2 Biosimilars zur Verfügung. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr liegen für Remicade bei 22 660,04 € und für Inflectra, als wirtschaftlichstes Biosimilar, bei 17 198,74 €. Beide Biosimilars stehen in der aktuellen Version der Anlage 1 zu § 4 Absatz 1 Buchstabe a) des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V [57] und sind somit gegen das Referenzarzneimittel, das sogenannte Originatorprodukt, austauschbar. Da die aktualisierte Vereinbarung zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband zum 01.06.2015 in Kraft trat, das Dossier des pU jedoch bereits zum 29.05.2015 eingereicht wurde, wird dem Vorgehen des pU bei der Auswahl des Präparats für den Wirkstoff Infliximab gefolgt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die weiteren vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen. Teilweise sind aktuellere Fachinformationen verfügbar als vom pU zitiert.

Die Kosten der Hilfstaxe für Infliximab werden in der vorliegenden Dossierbewertung gesondert dargestellt.

Für Ciclosporin kann die Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels und die Hautkrebisuntersuchung anhand der aktuellen Fachinformation nicht nachvollzogen werden.

Für Methotrexat ist unverständlich, warum für die Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen monatlich eine Konsiliarpauschale angesetzt wird.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab sind nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind aufgrund der oben beschriebenen Mängel teilweise fehlerhaft. In den Fällen, in denen die Jahrestherapiekosten erheblich abweichen, wurde eine Neuberechnung durchgeführt.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Ciclosporin mit 2969,98 € bis 4006,58 €. Nach Neuberechnung ergeben sich unter Berücksichtigung des abweichenden

durchschnittlichen Körpergewichts, der wirtschaftlicheren Packungsgröße N3 und der geringeren GKV-Zusatzkosten Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2690,80 € bis 5361,79 €.

Für Methotrexat Tabletten gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 260,56 € bis 377,04 € an. Nach Neuberechnung liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient nach Ansatz der höheren Dosierung und Abzug der Konsiliarpauschale bei 218,59 € bis 347,07 €.

Für die Balneophototherapie gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Spanne von 1003,10 € bis 1984,22 € an. Bei maximal 70 Anwendungen pro Jahr laut G-BA Beschluss vom 13. März 2008 [54] erhöht sich der Wert der oberen Spanne auf 2883,58 €.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Behandlung mit NB-UVB sind mit großer Unsicherheit versehen, da die Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Behandlungszyklus anhand der angegebenen Literatur nicht nachvollziehbar sind.

Nach Angaben des pU liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab bei 31 398,29 €. Nach Neuberechnung unter Berücksichtigung des abweichenden durchschnittlichen Körpergewichts und der geringeren Anzahl der Infusionen pro Jahr liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient bei 23 031,20 € (zuzüglich 461,50 € nach Hilfstaxe).

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Ustekinumab mit 20 864,91 €. Nach Neuberechnung aufgrund der geringeren Anzahl an benötigten Injektionen pro Jahr liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient bei 20 549,24 €.

Alle weiteren Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet nach 5 Jahren einen Versorgungsanteil von 0,35 % der Teilpopulation A und 25,9 % der Teilpopulation B.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Kostenberechnungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind teilweise aufgrund der getroffenen Annahmen zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch fehlerhaft. In diesen Fällen wurde eine Neuberechnung der Kosten für die Erhaltungstherapie durchgeführt.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Secukinumab und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Die Beschreibung ist umfassend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus von Secukinumab ausreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den jeweiligen Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers stellen die Inhalte der vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan, Annex EPAR) umfassend dar. Im Abschnitt 3.4.3 weist der pU darauf hin, dass kein Annex IV des EPAR vorliegt.

Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [31].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat ^c oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Zusatznutzen nicht belegt
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 Ustekinumab	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 (siehe Abschnitt 2.6.1).

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.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Secukinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind.	19 800 bis 137 333	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	5570 bis 49 611	Sie birgt jedoch Unsicherheit, insbesondere durch Mängel bei der Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis und des Anteils der systemisch behandelten Patienten.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Secukinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind.	21 439,44	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Fumarsäureester		2101,05 bis 4093,95	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Ciclosporin		2969,98 bis 4006,58	Nach Neuberechnung ergeben sich unter Berücksichtigung des abweichenden durchschnittlichen Körpergewichts, der wirtschaftlicheren Packungsgröße N3 und der geringeren GKV-Zusatzkosten Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2690,80 € bis 5361,79 €.
Methotrexat		260,56 bis 377,04	Nach Neuberechnung liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient nach Ansatz der höheren Dosierung und Abzug der Konsiliarpauschale bei 218,59 € bis 347,07 €.
Balneophototherapie		1003,10 bis 1984,22 ^b	Bei maximal 70 Anwendungen pro Jahr erhöht sich der Wert der oberen Spanne auf 2883,58 € ^c .
orale PUVA		629,98 bis 854,78	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
NB-UVB		157,58 bis 293,18	Die Angaben des pU sind mit großer Unsicherheit versehen, da die Anzahl der Behandlungen nicht nachvollziehbar sind.
Secukinumab	Erwachsene 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 solche Therapien vorliegt	21 439,44	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Adalimumab		21 493,60	Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel
Infliximab		31 398,29	Nach Neuberechnung unter Berücksichtigung des abweichenden durchschnittlichen Körpergewichts und der geringeren Anzahl der Infusionen pro Jahr liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient bei 23 031,20 € (zuzüglich 461,50 € nach Hilfstaxe).
Ustekinumab		20 864,91	Nach Neuberechnung ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 20 549,24 € aufgrund der geringeren Anzahl an Injektionen pro Jahr.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU

b: basierend auf 24-48 Anwendungen laut FI für Methoxsalen [58]

c: basierend auf G-BA Beschluss vom 13. März 2008 [54]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen IIb und IV des EPAR ergeben sich keine die Fachinformation ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

- *Anwendung nur unter der Anleitung und Aufsicht eines erfahrenen Arztes.*
- *Lagerung im Kühlschrank bei 2-8°C originalverpackt und lichtgeschützt. Nicht einfrieren. Haltbarkeit: 18 Monate. Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen.*
- *Die Anwendung erfolgt als Langzeittherapie.*
- *Fertigspritze oder Fertigpen sind zur subkutanen Einmalinjektion vorgesehen. Betroffene Hautpartien zur Applikation sind zu vermeiden. Selbstapplikation durch Patienten ist nach ausreichender Schulung und Feststellung der Eignung möglich.*
- *Nach Auslassen einer Dosis, nächste Dosis so bald wie möglich injizieren und den Zeitpunkt der weiteren Injektionen mit dem behandelnden Arzt besprechen.*
- *Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.*
- *Gegenanzeigen*
 - o *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Cosentyx®*
 - o *Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose)*
- *Bei chronischer oder rezidivierender Infektion in der Vorgeschichte mit Vorsicht anwenden. Bei Zeichen oder Symptomen einer möglichen Infektion sollten die Patienten ärztlichen Rat einholen. Bei schwerwiegenden Infektion Patienten engmaschig beobachten und die Behandlung bis zum Abklingen der Infektion unterbrechen.*
- *Bei Diagnose einer aktiven Tuberkulose nicht verabreichen. Bei latenter Tuberkulose ist vor Behandlungsbeginn eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.*

- *Die Verschreibung bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen und die Behandlung engmaschig überwacht werden.*
- *Bei anaphylaktischen oder schwerwiegenden allergischen Reaktionen Behandlung sofort abbrechen und geeignete Therapie initiieren.*
- *Es liegen keine ausreichenden Information vor zur Anwendung bei*
 - o Latex-sensitiven Patienten*
 - o Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren*
 - o Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.*
 - o Schwangeren Frauen. Anwendung bei Schwangeren daher vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und mindestens 20 Wochen nach der Behandlung zuverlässig verhüten.*
- *Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund potenzieller unerwünschter Reaktionen, sind ein Einstellen des Stillens während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung oder ein Therapieabbruch unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko zu erwägen.*
- *Bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.*
- *Im Falle einer Überdosierung engmaschige Überwachung und Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie.*
- *Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln*
 - o Lebendimpfstoffe sollten nicht verabreicht werden.*
 - o Bei Behandlung mit Cytochrom-P450-Substraten mit engem therapeutischem Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird sollte bei Initiierung einer Cosentyx®-Therapie ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.“*

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
4. Novartis Pharmaceuticals. Multiple-dose regimen study to assess effect of 12 months of secukinumab treatment on skin response and biomarkers in psoriasis patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.01.2015 [Zugriff: 24.03.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537432>.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K et al. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. N Engl J Med 2014; 371(4): 326-338.
6. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol 2015; 172(2): 484-493.
7. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(6): 1082-1090.
8. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158(3): 558-566.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 18.11.2004 [Zugriff: 05.06.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.

10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions; E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 08.06.2015]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf.
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
13. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [online]. 2011 [Zugriff: 04.08.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf.
14. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(1): 48-57.
15. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-244.
16. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003; 14(3): 158-165.
17. Deutscher Psoriasis Bund. Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut [online]. 2013 [Zugriff: 05.06.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001p_S3_Psoriasis_vulgaris_2014-06.pdf.
18. Gutknecht M, Augustin M, Rustenbach SJ, Schäfer I. Bewertung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) als patientenrelevantes Nutzenmaß in der Psoriasis-Therapie [Poster]. 12. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 23.-25.10.2013; Berlin, Deutschland.
19. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008; 216(3): 260-270.
20. Callis Duffin K, Armstrong AW, Mease PJ. Psoriasis and psoriatic arthritis video project: an update from the 2012 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol* 2013; 40(8): 1455-1456.
21. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(4): 645-648.

22. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol* 2012; 39(3): 253-259.
23. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2010; 20(1): 62-67.
24. Langley RG, Feldman SR, Nyirady J, Van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: a modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2015; 26(1): 23-31.
25. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
26. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 210-216.
27. Lebwohl M, Swensen AR, Nyirady J, Kim E, Gwaltney CJ, Strober BE. The Psoriasis Symptom Diary: development and content validity of a novel patient-reported outcome instrument. *Int J Dermatol* 2013; 53(6): 714-722.
28. Von Usslar K. Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen [Dissertation]. Hamburg: Universität; 2012. URL: <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2013/6010/pdf/Dissertation.pdf>.
29. Feuerhahn J, Blome C, Radtke M, Augustin M. Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304(6): 433-441.
30. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Health Risk Institute, Elsevier Health Analytics. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis: eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2013.
33. Robert Koch-Institut. Schuppenflechte. Berlin: RKI; 2002. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 11). URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/Heft11.pdf>.
34. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(2): 147-151.
35. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361(5): 496-509.

36. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. Arch Dermatol 2007; 143(2): 239-242.
37. Health Risk Institute, Elsevier Health Analytics. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis: eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten; Ergebnistabellen [unveröffentlicht]. 2013.
38. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. Aktuelle Derm 2011; 37(10): 353-359.
39. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. PsoNet; 2014.
40. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schafer I et al. Quality of psoriasis care in Germany: results of the national study PsoHealth 2007. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(8): 640-645.
41. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22(11): 1337-1342.
42. Feldman SR, Evans C, Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. J Dermatolog Treat 2005; 16(1): 37-42.
43. Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie. PsoBest: das deutsche Psoriasis-Register; aktuelle Einschlusszahlen [online]. 15.04.2015 [Zugriff: 21.04.2015]. URL: <http://www.psobest.de/einschlusszahlen>.
44. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011; 303(1): 1-10.
45. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. Dermatology 2008; 216(4): 366-372.
46. Biogen Idec. FUMADERM initial FUMADERM: Fachinformation [online]. 09.2013 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Novartis Pharma. Sandimmun Optoral Weichkapseln: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. HEXAL. MTX HEXAL Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.hexal.de>.

49. Abbvie. Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Abbvie. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. MSD. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Janssen. Stelara 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Galderma. Meladinine 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2008 [Zugriff: 09.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie; vom 13. März 2008. Bundesanzeiger 2008; (80): 1950.
55. Ochsendorf F. Licht- und Strahlentherapie: dermatologische Therapie mit UV-A, UV-B, hochdosiertem UV-A1 und PUVA. In: Schöfer H, Baur-Beger S (Ed). Derma-Net-Online 2014: aktuelle Dermatologie für Dermatologen und dermatologisch Interessierte. URL: http://www.derma-net-online.de/buch/kapitel17_3/Kap_17_3_1.pdf.
56. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
57. GKV Spitzenverband. Änderungsvereinbarung zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V § 4 Absatz 1, Anlage 1 in der Fassung vom 15.06.2012 [online]. 30.05.2015 [Zugriff: 25.06.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/20150530_AM_Aenderungsvereinbarung_Anlage_1_RV129SGBV.pdf.
58. Galderma. Meladinine Lösungskonzentrat 0,3%: Fachinformation [online]. 01.2007 [Zugriff: 09.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 23: Häufige UEs (im SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 163	Ustekinumab N = 148
CAIN457A2317		
Gesamtrate UE	126 (77,3)	114 (77,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69 (42,3)	64 (43,2)
Nasopharyngitis	22 (13,5)	23 (15,5)
Infektion der oberen Atemwege	8 (4,9)	10 (6,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	40 (24,5)	38 (25,7)
Psoriasis	9 (5,5)	11 (7,4)
Pruritus generalisiert	5 (3,1)	11 (7,4)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (19,6)	26 (17,6)
Arthralgie	14 (8,6)	8 (5,4)
Rückenschmerzen	8 (4,9)	5 (3,4)
Psoriasis arthropathica	5 (3,1)	2 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (18,4)	20 (13,5)
Diarrhö	8 (4,9)	5 (3,4)
Übelkeit	7 (4,3)	5 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (16,6)	25 (16,9)
Kopfschmerz	18 (11,0)	20 (13,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (14,7)	17 (11,5)
Ermüdung	7 (4,3)	6 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (12,3)	17 (11,5)
Schmerzen im Oropharynx	7 (4,3)	4 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (9,8)	8 (5,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (4,3)	4 (2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (4,3)	5 (3,4)
Gefäßerkrankungen	7 (4,3)	7 (4,7)
Hypertonie	3 (1,8)	5 (3,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (3,7)	4 (2,7)
Augenerkrankungen	5 (3,1)	0 (0)
Untersuchungen	5 (3,1)	10 (6,8)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Charakterisierung der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Secukinumab vs. Placebo						
CAIN457A2223	RCT, doppelblind	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 % und PASI $\geq$ 12 und IGA mod 2011 $\geq$ 3)	Secukinumab 300 mg (N = 14) Placebo (N = 7)	- Screening: 28 Tage - Phase zu Studienbeginn: max. 5 Tage vor der Randomisierung - Induktionsphase: 12 Wochen - Erhaltungsphase^c: 40 Wochen - Beobachtung: 12 Wochen	Vereinigte Staaten von Amerika: 10 Studienzentren 01/2012 – laufend (letzter Patient für Interimsanalyse 03/2013)	primär: Anteil von Patienten, die Krankheitsumkehr zeigen (Woche 12) sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
CAIN457A2302 (ERASURE)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 % und PASI $\geq$ 12 und IGA mod 2011 $\geq$ 3)	Secukinumab 150 mg (N = 245) ^b Secukinumab 300 mg (N = 245) Placebo (N = 248)	- Screening: 1-4 Wochen - Induktionsphase: 12 Wochen - Erhaltungsphase^c: 40 Wochen - Extensionsphase für Secukinumab-Arme (optional) - Beobachtung: 8 Wochen	weltweit in 86 Studienzentren: Argentinien, Estland, Island, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika 06/2011 – 03/2013 (Woche 52) (Beobachtung bis 04/2013 [Woche 60])	primär: PASI 75 Responder (Woche 12) IGA mod 2011 0 oder 1 Responder (Woche 12) sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Secukinumab vs. Placebo						
CAIN457A2303 (FIXTURE)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 % und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3)	Secukinumab 150 mg (N = 327) ^b Secukinumab 300 mg (N = 327) Etanercept (N = 326) ^b Placebo (N = 326)	- Screening: 1-4 Wochen - Induktionsphase: 12 Wochen - Erhaltungsphase^c: 40 Wochen - Beobachtung: 8 Wochen	weltweit in 231 Studienzentren: Ägypten, Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Guatemala, Indien, Island, Italien, Kanada, Kolumbien, Korea, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Schweden, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika 06/2011 – 07/2013	primär: PASI 75 Responder (Woche 12) IGA mod 2011 0 oder 1 Responder (Woche 12) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
CAIN457A2308 (FEATURE)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 % und PASI ≥ 12 und IGA mod 2011 ≥ 3)	Secukinumab 150 mg (N = 59) ^b Secukinumab 300 mg (N = 59) Placebo (N = 59)	- Screening: 1-4 Wochen - Induktionsphase: 12 Wochen - Erhaltungsphase^c: 40 Wochen - Extensionsphase für Secukinumab-Arme (optional): bis zu 156 Wochen - Beobachtung: 8 Wochen	weltweit in 32 Studienzentren: Deutschland, Estland, Frankreich, Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika 05/2012 – laufend (Datenschnitte: Woche 12: 01/2013 Woche 52 10/2013)	primär: PASI 75 Responder (Woche 12) IGA mod 2011 0 oder 1 Responder (Woche 12) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Secukinumab vs. Placebo						
CAIN457A2309 (JUNCTURE)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer chronische Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 % und PASI $\geq$ 12 und IGA mod 2011 $\geq$ 3)	Secukinumab 150 mg (N = 61) ^b Secukinumab 300 mg (N = 60) Placebo (N = 61)	- Screening: 1-4 Wochen - Induktionsphase: 12 Wochen - Erhaltungsphase^c: 40 Wochen - Extensionsphase für Secukinumab-Arme (optional): bis zu 156 Wochen - Beobachtung: 8 Wochen	weltweit in 38 Studienzentren: Deutschland, Estland, Frankreich, Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika 10/2012 – laufend (Datenschnitte: Woche 12: 04/2013 Woche 52: 01/2014)	primär: PASI 75 Responder (Woche 12) IGA mod 2011 0 oder 1 Responder (Woche 12) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
Methotrexat vs. Placebo						
M04-716 (CHAMPION)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 % und PASI $\geq$ 10)	Adalimumab 80/40 mg (N = 108) ^b Methotrexat 7,5 – 25 mg (N = 110) Placebo (N = 53)	- Screening: 1-4 Wochen - Behandlungsphase: 16 Wochen - Beobachtung: 70 Tage	weltweit in 28 Studienzentren: Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweiz, Spanien 07/2005 – 05/2006	primär: PASI 75 Responder (Woche 16) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: In der Erhaltungsphase wurde die Randomisierung nicht aufrechterhalten. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten Secukinumab erhalten. Dies betraf mehr als 90 % der Patienten im Placebo-Arm. BSA: Körperoberfläche; IGA mod 2011: Investigator's global assessment modified 2011; N: Anzahl randomisierter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU vorgelegten Studien – indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompparator
Secukinumab vs. Placebo		
CAIN457A2223	▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 52 (1-mal/Monat)^a ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 13, 14 und 15 (1-mal/Woche)	▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 8 (1-mal/Monat) ▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 52 (1-mal/Monat)^a
	verbotene Begleitbehandlung: ▪ wirkstoffhaltige topische Behandlungen, z. B. mit Salizylsäure, Harnstoff, Kortikosteroide ▪ Phototherapien ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen	
CAIN457A2302 (ERASURE)	▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 48 (1-mal/Monat) ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▪ Extension Secukinumab-Arm: ▫ ab Woche 52	▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 8 (1-mal/Monat) PASI 75 Responder zu Woche 12: ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat) PASI 75 Nicht-Responder wurden zu Woche 12 re-randomisiert zu: ▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan ▪ Secukinumab 150 mg und Placebo (1 Injektion), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat)
	verbotene Begleitbehandlung: ▪ wirkstoffhaltige topische Behandlungen, z. B. mit Salizylsäure, Harnstoff, Kortikosteroide ▪ Phototherapien ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen	

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU vorgelegten Studien – indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Secukinumab vs. Placebo		
CAIN457A2303 (FIXTURE)	▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 48 (1-mal/Monat) ▪ Placebo für Secukinumab (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 13, 14 und 15 (1-mal/Woche)	▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 8 (1-mal/Monat) - PASI 75 Responder zu Woche 12: ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat) - PASI 75 Nicht-Responder wurden zu Woche 12 re-randomisiert zu: ▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan ▪ Secukinumab 150 mg und Placebo (1 Injektion), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat)
	verbotene Begleitbehandlung: ▪ wirkstoffhaltige topische Behandlungen, z. B. mit Salizylsäure, Harnstoff, Kortikosteroide ▪ Phototherapien ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen	
CAIN457A2308 (FEATURE)	▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 48 (1-mal/Monat) ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▪ Extension Secukinumab-Arm: ▫ Woche 52 bis 208	▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 8 (1-mal/Monat) - PASI 75 Responder zu Woche 12: ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat) - PASI 75 Nicht-Responder wurden zu Woche 12 re-randomisiert zu: ▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan ▪ Secukinumab 150 mg und Placebo (1 Injektion), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat)
	verbotene Begleitbehandlung: ▪ wirkstoffhaltige topische Behandlungen, z. B. mit Salizylsäure, Harnstoff, Kortikosteroide ▪ Phototherapien ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen	

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU vorgelegten Studien – indirekter Vergleich: Secukinumab bzw. Methotrexat vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompparator
Secukinumab vs. Placebo		
CAIN457A2309 (JUNCTURE)	▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 48 (1-mal/Monat) ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▪ Extension Secukinumab-Arm: ▫ Woche 52 bis 208	▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 0, 1, 2 und 3 (1-mal/Woche) ▫ Woche 4 bis 8 (1-mal/Monat) PASI 75 Responder zu Woche 12: ▪ Placebo (2 Injektionen), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat) PASI 75 Nicht-Responder wurden zu Woche 12 re-randomisiert zu: ▪ Secukinumab 300 mg (2-mal 150 mg), subkutan ▪ Secukinumab 150 mg und Placebo (1 Injektion), subkutan: ▫ Woche 12, 13, 14 und 15 (1-mal/Woche) ▫ Woche 16 bis 48 (1-mal/Monat)
	verbotene Begleitbehandlung: ▪ wirkstoffhaltige topische Behandlungen, z. B. mit Salizylsäure, Harnstoff, Kortikosteroide ▪ Phototherapien ▪ andere systemische Psoriasis Behandlungen erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen	
Methotrexat vs. Placebo		
M04-716 (CHAMPION)	▪ Methotrexat, oral (1-mal/Woche)^b: ▫ Woche 0 und 1: 7,5 mg ▫ Woche 2 und 3: 10 mg ▫ Woche 4 bis 7: 15 mg PASI 50 Responder zu Woche 8: - Woche 8 bis 15: 15 mg Nicht-Responder zu Woche 8: - Woche 8 bis 11: 20 mg PASI 50 Responder zu Woche 12: - Woche 12 bis 15: 20 mg Nicht-Responder zu Woche 8: - Woche 12 bis 15: 25 mg	▪ Placebo, oral (1-mal/Woche): ▫ Woche 1 bis 15 die oralen Placebo-Gaben unterliefen auch einer Dosiserhöhung entsprechend der Methotrexat-Behandlung
	verbotene Begleitbehandlung: ▪ alle Psoriasis Therapien erlaubte Begleitbehandlung: ▪ wirkstofffreie topische Behandlungen, Kortikosteroide (niedrige Potenz) nur für Hände, Fußsohlen, Gesicht, Unterbrustfalte und Leiste	
a: ab Woche 16 unverblindet b: Die Dosierung von Methotrexat wurde außerdem an die Alanin-Aminotransferase-, Aspartat-Aminotransferase-, Serum Kreatinin- und Blutzellzahl-Werte zwischen Woche 2 und 15 angepasst. PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Weichenthal, Michael	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kunz, Hans-Detlev; Deutscher Psoriasis Bund e.V.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?