

IQWiG-Berichte – Nr. 515

# **Secukinumab (Plaque-Psoriasis) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A17-08  
Version: 1.0  
Stand: 30.05.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Secukinumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.03.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-08

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Claus Garbe, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

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 IQWiG<sup>1</sup>:**

- Javid Ali
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Miriam Luhn
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Secukinumab, Psoriasis, Nutzenbewertung

**Keywords:** Secukinumab, Psoriasis, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>11</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>18</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse .....	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	26
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>28</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	28
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	31
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>33</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>34</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	34
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	34
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	34
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	35
Indirekte Vergleiche.....	37
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	37
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	37
2.7.2.3.2 Studienpool .....	38

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	38
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	39
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	42
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	47
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	48
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	48
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	48
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	48
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	49
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	49
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	49
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>50</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	50
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>52</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	52
3.2.2	Verbrauch .....	53
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
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>54</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>55</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>55</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>55</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>56</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>57</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>60</b>
	<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Morbidität (PASI) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) bis Woche 24 .....</b>	<b>64</b>
	<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>66</b>
	<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>70</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	4
Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	16
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	17
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	17
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	19
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	20
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	21
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität [dichotom], Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	22
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	23
Tabelle 16: Subgruppen (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester.....	27
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	29
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.....	31
Tabelle 19: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	32
Tabelle 20: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	55
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	56
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	57
Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 4$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester .....	66

Tabelle 24: Häufige SUE – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester ..... 68

Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT  $\geq$  2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester ..... 69



## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus PRIME ....	64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus PRIME.....	64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus PRIME.....	65
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus PRIME .....	65

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CHMP	Committee For Medicinal Products For Humane Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal important Difference
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UVB	Narrowband ultraviolett B (Schmalband Ultraviolett B-Licht [311nm])
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36	Health Survey Short Form 36
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal

## 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 01.06.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für eine Teilpopulation (Teilpopulation A: erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind) eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die in der ersten Nutzenbewertung von Secukinumab bewertete Teilpopulation 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 solchen Therapien vorliegt) ist nicht Gegenstand dieser Bewertung (siehe Bewertung A15-20 [1] und A15-44 [2]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2017 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 Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls 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](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [3]</li> </ul>
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 [4]).

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

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

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

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

### **Ergebnisse**

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

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

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

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

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

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

### **Ergebnisse**

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

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

#### *Mortalität*

- Gesamtmortalität

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

#### *Morbidität*

- Remission (PASI 100)

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

- Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) 100

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

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- DLQI (0 oder 1)

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

- Health Survey Short Form 36 (SF-36)

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

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



### *Nebenwirkungen*

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

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

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

- Spezifische UE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

## 2.2 Fragestellung

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

Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Secukinumab ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2 Teilpopulationen (siehe Abschnitt 1.1 und die Bewertungen A15-20 und A15-44 [1,2]). Für die vorliegende Bewertung ist lediglich die Teilpopulation der Patienten, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind, relevant. Für diese hat der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Secukinumab

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

Der pU benennt Fumarsäureester als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind. Er folgt damit der Festlegung des G-BA, der für diese Fragestellung neben Fumarsäureester mit Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneotherapie, orale PUVA, NB-UVB) weitere Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat.

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

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Secukinumab (Stand zum 08.12.2016)
- bibliografische Recherche zu Secukinumab (letzte Suche am 07.12.2016)
- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 07.12.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 01.03.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CAIN457ADE06 (PRIME <sup>b</sup> )	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Secukinumab stimmt mit demjenigen des pU überein. In der eingeschlossenen Studie CAIN457ADE06 (nachfolgend nur noch PRIME genannt) wurde Secukinumab direkt mit Fumarsäureester verglichen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
PRIME	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PASI-Score <math>&gt; 10</math>, BSA <math>&gt; 10\%</math> und DLQI <math>&gt; 10</math>) zu Studienbeginn</li> <li>▪ Diagnose der Erkrankung mindestens 6 Monate vor Randomisierung</li> <li>▪ alleinige topische Behandlung nicht mehr ausreichend</li> <li>▪ ohne bisherige systemische Therapie</li> </ul>	Secukinumab (N = 105) Fumarsäureester (N = 97)	Screening: 1–4 Wochen Behandlung: 24 Wochen	33 Studienzentren in Deutschland  04/2015–06/2016	primär: PASI 75 Response zu Woche 24 sekundär: Remission (PASI 100 Response), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>BSA: Körperoberfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl randomisierter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie	Intervention	Vergleich
PRIME	Secukinumab 300 mg, 2 x 150 mg s. c. in den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 20  keine Dosisanpassungen erlaubt	Tägliche Dosis nach Titrationsschema <sup>a</sup> <b>Fumarsäureester INITIAL<sup>b</sup>:</b> Woche 0: eine Tablette abends Woche 1: je eine Tablette morgens und abends Woche 2: je eine Tablette morgens, mittags und abends (bis die letzte Tablette eines 40-Tabletten-Blisters konsumiert wurde) <b>Fumarsäureester<sup>c</sup>:</b> Woche 2–3: eine Tablette abends Woche 4: je eine Tablette morgens und abends Woche 5: je eine Tablette morgens, mittags und abends Woche 6: je eine Tablette morgens und mittags und zwei Tabletten abends Woche 7: zwei Tabletten morgens, eine Tablette mittags, zwei Tabletten abends Woche 8–24: je zwei Tabletten morgens, mittags und abends
<p><b>Vorbehandlung:</b>  <u>erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische Psoriasis Behandlung bis maximal 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide (oral, i. v., intramuskulär, s. c., intraartikulär, transdermal) für weniger als 8 Wochen angewendet, mindestens 4 Wochen vor Randomisierung abgesetzt</li> <li>▪ Phototherapie (z. B. UVA, UVB, Balneophototherapie ohne Psoralen oder andere UV-verstärkende Badezusätze) bis maximal 2 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> <p><u>nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biologika, die IL-17A oder IL-17RA als Target haben</li> <li>▪ immunmodulierende Wirkstoffe (z. B. Alefacept, Efalizumab, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, Methotrexat, Ciclosporin, Cyclophosphamid)</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide (oral, i. v., intramuskulär, s. c., intraartikulär, transdermal) für mehr als 8 Wochen angewendet</li> <li>▪ Fumarsäureester</li> <li>▪ systemische Psoriasis Behandlung (z. B. Retinoide)</li> <li>▪ Photochemotherapie (z. B. PUVA oder Balneophototherapie mit Psoralen oder anderen UV-verstärkenden Badezusätzen)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b>  <u>erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medikamente, die zur Verschlechterung der Psoriasis führen können (z. B. Betablocker, Lithium) mindestens 4 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosis</li> <li>▪ Emollentien gegen Schuppung und / oder Juckreiz ohne pharmakologisch wirksame Bestandteile</li> </ul> <p><u>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lebendimpfstoffe</li> <li>▪ topische Behandlung mit schwach bis stark wirksamen Kortikosteroiden<sup>d</sup></li> <li>▪ zytostatische Wirkstoffe, Wirkstoffe mit nephrotoxischem Potenzial</li> </ul>		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

a: Dosiserhöhung war möglich aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes aus folgenden Gründen: bei Nichterreichen des Therapieziels einer mittleren Verbesserung des PASI-Scores im Vergleich zu Studienbeginn von  $\geq 75\%$ , nach Dosisreduktion und Nichterreichen des Therapieziels oder nach bereits erreichtem Therapieziel, wenn der Vorteil der Dosiserhöhung höher einzuschätzen ist als das Risiko für UE.

b: setzt sich zusammen aus: 30 mg Dimethylfumarat, 67 mg Ethylhydrogenfumarat Calciumsalz, 5 mg Ethylhydrogenfumarat Magnesiumsalz, 3 mg Ethylhydrogenfumarat Zinksalz

c: setzt sich zusammen aus: 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Ethylhydrogenfumarat Calciumsalz, 5 mg Ethylhydrogenfumarat Magnesiumsalz, 3 mg Ethylhydrogenfumarat Zinksalz

d: je nach Wirkstärke und Körperregion 2 Wochen bis 1 Tag vor Randomisierung abgesetzt

DLQI: Dermatology Life Quality Index; IL-17A: Interleukin-17A; IL-17RA: Interleukin-17 Rezeptor A;  
i. v.: intravenös; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; UVA: Ultraviolett A-Licht; UVB: Ultraviolett B-Licht; vs.: versus

Bei der Studie PRIME handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, in der Secukinumab mit Fumarsäureester verglichen wurde. Die Studie wurde in 33 Studienzentren in Deutschland durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patienten sollten seit mindestens 6 Monaten erkrankt sein und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien nur unzureichend therapiert worden sein. Der Schweregrad der Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $> 10$ , eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) von  $> 10\%$  sowie einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von  $> 10$ .

Die in der Studie untersuchte Population entspricht der für die Fragestellung relevanten Population. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung zu Secukinumab oder Fumarsäureester zugeteilt. Die Gesamtpopulation in der Studie umfasste 202 Patienten (105 Patienten im Secukinumab-Arm und 97 Patienten im Fumarsäureester-Arm).

Die Patienten im Secukinumab-Arm erhielten subkutan 300 mg Secukinumab zu den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 20. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Dies entspricht den Anforderungen der Fachinformation [5].

Die Patienten im Fumarsäureester-Arm erhielten nach festgelegtem Titrationsschema (siehe Tabelle 7) täglich oral Fumarsäureester, beginnend mit einer niedrigen Dosis und einer Steigerung der Dosis bis zum Erreichen des Therapieziels. Das Titrationsschema entspricht den Anforderungen der Fachinformation [6]. Das Therapieziel war dabei definiert als eine Verbesserung des PASI um 75 % (PASI 75 Response). Wurde das Therapieziel erreicht, sollte die Dosis auf die minimal nötige Dosis zur Erhaltung des Therapieziels reduziert werden. Es lag aber im Ermessen des Prüfarztes, die Dosis zu erhalten oder weiter zu steigern, wenn der Vorteil für den Patienten größer war als das Risiko unerwünschter Ereignisse. Sofern das Therapieziel nicht erreicht werden konnte, lag es im Ermessen des Prüfarztes, eine



Verbesserung des PASI um 50 % bei einem gleichzeitigen DLQI von  $\leq 5$  als Therapieziel festzulegen. Da das Therapieziel als Verbesserung des PASI um 75 % definiert war, ist es möglich, dass nicht bei allen Patienten die Fumarsäureester-Dosis bis zum individuell bestmöglichen Therapieerfolg auftitriert wurde und damit eine Benachteiligung in der Erreichung der Remission in diesem Behandlungsarm vorlag. Dies führt zu einer Unsicherheit in der Interpretation der Endpunkte, die über eine PASI 75 Response hinausgehen, z. B. PASI 100 und DLQI (0 oder 1) (siehe auch Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2).

Gemäß der Fachinformation [6] musste die Fumarsäureester-Dosis bei Patienten, deren Lymphozytenzahl auf  $< 700/\mu\text{l}$  sank sofort halbiert werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatininanstieg über den Normwert ( $> 1$ -mal Upper Limit of Normal [ULN]) sollte die Therapie sofort abgebrochen werden, es sei denn der Prüfarzt sah diesen Anstieg als klinisch irrelevant an. Die Fachinformation sieht dagegen bei jedem Kreatininanstieg über die Norm einen Therapieabbruch vor. Jedoch sind die Referenzwerte nicht einheitlich definiert, sodass diese Abweichung für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt.

Vorherige Medikation, die für die Gesundheit der Patienten als notwendig erachtet wurde und nicht Bestandteil der Psoriasis-Behandlung waren, konnte weitergeführt werden. Darüber hinaus waren Emollientien ohne pharmakologisch wirksame Bestandteile als Begleitmedikation erlaubt. Gegen die Plaque-Psoriasis gerichtete systemische Therapien waren weder als Vor- noch als Begleitbehandlung erlaubt. Photo- bzw. Photochemotherapie (z. B. PUVA oder Balneophototherapie) und topische Behandlungen mit pharmakologisch wirksamen Bestandteilen waren in der Begleittherapie nicht erlaubt.

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

Primärer Endpunkt der Studie war die PASI 75 Response, d. h. eine Verbesserung des Psoriasis-Scores um mindestens 75 % zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangsbefund. Relevante sekundäre Endpunkte waren Remission (PASI 100 Response), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die eingeschlossenen Endpunkte wurden mit Ausnahme der Endpunkte zu Nebenwirkungen bis zu 24 Wochen erfasst. Die Nebenwirkungen wurden bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation oder der letzten Studienvisite erfasst.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie Charakteristika Kategorie	Secukinumab	Fumarsäureester
<b>PRIME</b>	N <sup>a</sup> = 105	N <sup>a</sup> = 97
Alter [Jahre], MW (SD)	43 (14)	42 (13)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	38 / 62
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	29,3 (6,7)	29,6 (7,6)
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	102 (97,1)	97 (100,0)
schwarz	1 (1,0)	0 (0)
asiatisch	2 (1,9)	0 (0)
andere	0 (0)	0 (0)
Raucherstatus, n (%)		
niemals	32 (30,5)	30 (30,9)
aktuell	55 (52,4)	56 (57,7)
ehemalig	18 (17,1)	11 (11,3)
Zeit seit der ersten Diagnose [Jahre], MW (SD)	16,2 (12,7)	16,4 (13,2)
bekannte Psoriasis-Arthritis, n (%)	4 (3,8)	8 (8,2)
vorherige topische Medikation, n (%)	105 (100,0)	97 (100,0)
Befall von Fingernägeln, n (%)	56 (53,3)	49 (51,6)
Befall von Fußnägeln, n (%)	50 (47,6)	42 (44,2)
Therapieabbruch <sup>b</sup> , n (%)	6 (5,7)	54 (55,7)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn die Abweichung relevant ist. b: Ein Therapieabbruch wurde in der Studie als ein Studienabbruch angesehen. Patienten, die die Therapie abbrechen, sollten jedoch zu Woche 24 zu einer letzten Visite erscheinen. Den Studienunterlagen nach, sollten bei dieser Visite Daten zu allen relevanten Endpunkten erhoben werden. Von den Patienten, die die Therapie abbrechen, erschienen 5 Patienten zur Visite zu Woche 24. Der Hauptgrund für einen Therapieabbruch im Fumarsäureester-Arm waren unerwünschte Ereignisse (32 von 54 Patienten, 59 %). BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar. Die Patienten in der Studie PRIME waren im Mittel knapp über 40 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten war männlich und kaukasisch. Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Mittel bei knapp 30 kg/m<sup>2</sup> in beiden Studienarmen. Die Hälfte der Patienten waren aktuelle Raucher. Bei den Patienten wurde die Plaque-Psoriasis im Mittel vor ungefähr 16 Jahren das erste Mal festgestellt und bei wenigen Patienten ist zusätzlich eine Psoriasis-Arthritis bekannt. Bei jeweils der Hälfte der Patienten lag ein Befall der Plaque-Psoriasis an Fingernägeln bzw. an Fußnägeln vor. Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie mit topischer Medikation behandelt.

Im Verlauf der Studie brachen mehr als die Hälfte der Patienten im Fumarsäureester-Arm die Behandlung und damit die Studie ab. Der Hauptgrund für einen Therapieabbruch waren dabei unerwünschte Ereignisse. Im Vergleich dazu brachen im Secukinumab-Arm insgesamt lediglich etwa 6 % der Patienten die Behandlung und die Studie ab.

Tabelle 9 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patienten.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie	Secukinumab	Fumarsäureester
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>PRIME</b>	N <sup>a</sup> = 105	N <sup>a</sup> = 95
Behandlungsdauer [Tage]		
Median [Min; Max]	168 [44; 193]	120 [1; 180]
Mittelwert (SD)	165 (23)	113 (59)
a: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahlen der Sicherheitsanalyse. Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Aufgrund der großen Unterschiede in den Therapie- bzw. Studienabbruchraten zwischen den Behandlungsarmen, war die mediane Behandlungsdauer im Secukinumab-Arm mit 168 Tagen deutlich länger als die im Fumarsäureester-Arm (120 Tage). Daraus ergeben sich unterschiedliche Beobachtungsdauern für die Endpunkte.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CAIN457ADE06 (PRIME)	ja	ja	nein	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	niedrig
a: verblindete Endpunkterhebung für PASI und NAPSI b: Bei einem Großteil der Patienten im Fumarsäureester-Arm (70,1 %) ergab sich in der Studie eine Protokollverletzung durch eine nicht protokollgemäße Anwendung des Präparats. Weitere Informationen dazu sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die Protokollverletzungen im Fumarsäureester-Arm ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Remission (PASI 100)
  - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 100)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - DLQI (0 oder 1)
  - Health Survey Short Form 36 (SF-36)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
  - Gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die vom pU dargestellten Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden als nicht patientenrelevant erachtet und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Jedoch werden die Ergebnisse zum PASI 75 und PASI 90 ergänzend dargestellt.

Der pU legt für die von ihm dargestellten Endpunkte verschiedene Auswertungsarten vor. Aufgrund der hohen Raten an Therapieabbrüchern und der daraus resultierenden unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zeitadjustierte Auswertungen und Auswertungen mit mittels Multipler Imputation ersetzter Werte herangezogen. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UE werden die beobachteten Vierfeldertafeln herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) <sup>a</sup>	NAPSI 100 <sup>a</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Hitzegefühl (PT)
PRIME	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Verbesserung des Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn  
 b: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3  
 DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

### 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) <sup>a</sup>	NAPSI 100 <sup>a</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Hitzegefühl (PT)
PRIME	N	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>	H <sup>c,e</sup>	H <sup>e,f</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>b,e</sup>	H <sup>c,e</sup>	H <sup>c,e</sup>	H <sup>c,e</sup>	H <sup>c,e</sup>

a: Verbesserung des PASI bzw. NAPSI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn  
 b: hoher Anteil an Patienten bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten, die mittels LOCF ersetzt werden (Gesamtmortalität: 5,7 % Secukinumab vs. 49,5 % Fumarsäureester; Abbruch wegen UE: 3,8 % Secukinumab vs. 14,7 % Fumarsäureester)  
 c: potenziell großer Unterschied in potenziell informativen Zensierungen zwischen den Behandlungsgruppen  
 d: keine verwertbaren Daten  
 e: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
 f: hoher Anteil bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten, die mittels Multipler Imputation ersetzt werden (17,1 % Secukinumab vs. 56,8 % Fumarsäureester)  
 DLQI: Dermatology Life Quality Index; H: hoch; LOCF: Last Observation carried forward; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: bevorzugter Begriff;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SOC: Systemorganklasse;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;  
 UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte wurde als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100) und NAPSI 100 als niedrig und für alle anderen Endpunkte als hoch einstuft.

Für den Endpunkt NAPSI 100 liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials entfällt daher. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Daten des NAPSI 100 heranzieht.

Für die Endpunkt Gesamtmortalität und Abbruch wegen UE ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial wegen des hohen Anteils an Patienten, die mittels Last Observation carried forward (LOCF)-Methode ersetzt wurden.

Bei den Endpunkten Remission (PASI 100), DLQI (0 oder 1) und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UE) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell großer Unterschiede in potenziell informativen Zensierungen zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wurde als hoch eingestuft, da ein hoher Anteil bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten besteht, die mittels Multipler Imputation ersetzt wurden.

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI [0 oder 1], SF-36) und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer SUE) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich durch die fehlende Verblindung bei den subjektiven Endpunkten.

Da das Therapieziel definiert war als eine PASI 75 Response und daher eine Benachteiligung in der Erreichung der Remission im Fumarseäureester-Arm durch nicht weiteres Auftitrieren der Dosis nicht auszuschließen ist, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte, die über eine PASI 75 Response hinausgehen, erhöht. Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte ist darüber hinaus durch die hohe Anzahl an Protokollverletzungen durch nicht protokollgemäße Anwendung von Fumarsäureester erhöht.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Secukinumab mit Fumarsäureester bei Patienten mit Plaque-Psoriasis zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar im Anhang A dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie Endpunkt	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>PRIME</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	105	0 (0)	95	0 (0)	n. b.

RR: relatives Risiko; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechnet;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität [dichotom], Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>PRIME</b>					
<b>Morbidity</b>					
PASI					
Remission (PASI 100)	105	5,55 [3,71; n. e.] 47,59 (45,32) <sup>b</sup>	95	n. e. 6,08 (6,40) <sup>b</sup>	25,65 [6,17; 106,66] < 0,001
<i>Response (PASI 90)</i>	105	1,97 [1,87; 2,46] 80,29 (76,47) <sup>b</sup>	95	5,82 [5,59; n. e.] 29,04 (30,57) <sup>b</sup>	9,75 [5,08; 18,72] < 0,001
<i>Response (PASI 75)</i>	105	1,35 [0,99; 1,41] 96,64 (92,04) <sup>b</sup>	95	4,63 [4,07; 5,68] 45,38 (47,77) <sup>b</sup>	9,84 [5,51; 17,57] < 0,001
NAPSI	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
DLQI (0 oder 1)	105	2,33 [1,87; 2,79] 75,26 (71,68) <sup>d</sup>	95	5,68 [5,55; n. e.] 33,34 (35,09) <sup>d</sup>	4,49 [2,69; 7,47] < 0,001
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzende Darstellung)	105	0,76 [0,43; 1,25] 88 (83,81)	95	0,33 [0,20; 0,46] 90 (94,74)	-
SUE	105	n. e. 4 (3,81)	95	n. e. 4 (4,21)	1,22 [0,26; 5,62] 0,802
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	2,83 [1,68; 5,09] 66 (62,86)	95	2,86 [2,53; 4,37] 51 (53,68)	1,11 [0,74; 1,67] 0,610
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	n. e. 6 (5,71)	95	n. e. 35 (36,84)	0,11 [0,05; 0,26] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	n. e. 23 (21,90)	95	0,79 (0,62; 1,28) 81 (85,26)	0,09 [0,05; 0,17] < 0,001
Hitzegefühl	105	n. e. 1 (0,95)	95	n. e. 34 (35,79)	0,02 [0,00; 0,16] < 0,001
	N	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	N	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b>
Abbruch wegen UE	105	2 (1,90)	95	38 (40,00)	0,05 [0,01; 0,19] < 0,001 <sup>f</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität [dichotom], Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

<p>a: Effekt, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell                  b: Daten der Analyse zu Woche 24 mit Ersetzung fehlender Werte mittels Multiple-Imputation. Für den relevanten Endpunkt Remission (PASI 100) ist der Effektschätzer RR = 7,45; 95 %-KI [2,60; 21,35]; p &lt; 0,001.                  c: Die Auswertung umfasste nur Patienten mit Nagelbefall zu Studienbeginn. Patienten, bei denen im Studienverlauf ein Nagelbefall auftrat, wurden nicht erfasst. Der Anteil der ausgewerteten Patienten lag zudem zu allen Zeitpunkten unter 70 % (siehe 2.7.2.4.3)                  d: Daten der Analyse zu Woche 24 mit Ersetzung fehlender Werte mittels Multiple-Imputation. Der Effektschätzer ist RR = 2,06; 95 %-KI [1,36; 3,12]; p = 0,001.                  e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])                  DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie	Secukinumab			Fumarsäureester			Secukinumab vs. Fumarsäureester
	Endpunktkategorie	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36							
PCS	105	48,23 (8,22)	6,13 (0,74)	95	48,03 (9,12)	5,13 (1,02)	1,01 [-1,13; 3,14] 0,355
MCS	105	39,98 (11,98)	11,56 (0,95)	95	40,69 (11,31)	9,31 (1,25)	2,24 [-0,35; 4,84] 0,090
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.                  b: Effekt, KI und p-Werte: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Studienzentrum und Baseline-Werte, mit Ersetzung von fehlenden Werten mittels Multipler Imputation.                  ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Component Summary Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Component Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Health Survey Short Form 36; vs.: versus</p>							

Der pU äußert sich nicht zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des Schadens auf Endpunktebene. Er leitet in der Zusammenschau der Ergebnisse einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Für einige Endpunkte gibt er zusätzlich deren Ausmaß an. Im Folgenden entfällt daher eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der einzelnen Endpunkte von derjenigen des pU abweicht.

Für alle Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Aufgrund dessen und aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens nur einer Studie lassen sich für alle Endpunkte zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Aufgrund der sehr großen Effekte bei den Endpunkten Remission (PASI 100), Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl werden im Folgenden für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

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

## **Morbidität**

### ***Remission (PASI 100)***

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

### ***NAPSI 100***

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

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***DLQI (0 oder 1)***

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

### ***SF-36***

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

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

## **Nebenwirkungen**

### ***SUE***

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

### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Zusätzlich zeigt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.4.4). Auch hier wird gleichzeitig das hohe Verzerrungspotenzial und die Größe der beobachteten Effekte berücksichtigt. Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich unter Berücksichtigung des Ergebnisses aus der Gesamtpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

### ***Spezifische UE***

#### ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)***

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

#### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)***

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

#### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)***

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung

zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

#### *Hitzegefühl (PT)*

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

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Krankheitsschwere (mittelschwer: PASI ≤ 20, BSA ≤ 20 % / schwer: PASI > 20, BSA > 20)

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Aufgrund der unterschiedlichen Anteile an ersetzten Werten in den Behandlungsgruppen bzw. an der potenziell informativen Zensierung durch Abbruch wegen UE und den Rückzug der Einverständniserklärung wurden für alle Endpunkte, außer dem Endpunkt Abbruch wegen UE, nur Ergebnisse betrachtet, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Secukinumab		Fumarsäureester		Secukinumab vs. Fumarsäureester	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>PRIME</b>						
<b>Abbruch wegen UE</b>						
Alter						
< 65 Jahre	98	1 (1,02)	88	34 (38,64)	0,03 [0,00; 0,19]	< 0,001
≥ 65 Jahre	7	1 (14,29)	7	4 (57,14)	0,25 [0,04; 1,71]	0,158
					Interaktion:	0,076 <sup>a</sup>
a: eigene Berechnung, p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Die Ergebnisse der Studie PRIME zeigen für den Endpunkt Abbruch wegen UE einen Hinweis ( $p = 0,076$ ) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

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

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter identifiziert.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 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 [8].

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.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester folgende Bewertung:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Remission (PASI 100)
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt DLQI (0 oder 1)
- einen Hinweis auf einen geringeren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen UE für Patienten < 65 Jahre
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen UE für Patienten ≥ 65 Jahre
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- jeweils einen Hinweis auf einen geringeren Schaden für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Fumarsäureester

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Secukinumab vs. Fumarsäureester Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>	
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	Anteil: 0 % vs. 0 %	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Morbidität</b>			
Remission (PASI 100)	Median: 5,55 Monate vs. n. e. HR: 25,65 [6,17; 106,66] HR <sup>c</sup> : 0,04 [0,01; 0,16] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>d</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich	
NAPSI 100	Keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
DLQI (0 oder 1)	Median: 2,33 vs. 5,68 Monate HR: 4,49 [2,69; 7,47] HR <sup>c</sup> : 0,22 [0,13; 0,37] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% <sup>e</sup> Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich	
SF-36	PCS	MW: 6,13 vs. 5,13 MD: 1,01 [-1,13; 3,14] p = 0,355	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	MCS	MW: 11,56 vs. 9,31 MD: 2,24 [-0,35; 4,84] p = 0,090	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>			
SUE	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,26; 5,62] p = 0,802	höherer / geringerer Schaden nicht belegt	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Secukinumab vs. Fumarsäureester Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	Anteil: 1,90 % vs. 40,00 % RR: 0,05 [0,01; 0,19] p < 0,001	
Alter < 65 Jahre	Anteil: 1,02 % vs. 38,64 % RR: 0,03 [0,00; 0,19] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>d</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	Anteil: 14,29 % vs. 57,14 % RR: 0,25 [0,04; 1,71] p = 0,158 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Median: 2,83 vs. 2,86 Monate HR: 1,11 [0,74; 1,67] p = 0,610	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,11 [0,05; 0,26] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: n. e. vs. 0,79 Monate HR: 0,09 [0,05; 0,17] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>d</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hitzegefühl	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,02 [0,00; 0,16] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>d</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)



Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d: Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Beobachtung eines derart großen Effekts allein aufgrund der Verzerrungsaspekte (fehlenden Verblindung, stark unterschiedlichen Anteile in den Behandlungsgruppen von ersetzten Patienten in der Auswertung bzw. große Unterschiede in potenziell informativen Zensierungen) erklärbar ist.</p> <p>e: Keine Angaben über den Anteil der Patienten unter Risiko für die Ereigniszeitanalyse, jedoch geht aus der As Observed Analyse hervor, dass mehr als 5 % der Patienten zu Woche 24 unter Risiko standen</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary Score; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary Score; RR: relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Remission (PASI 100): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	–
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLQI (0 oder 1): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	
<p>Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UE                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 65 Jahre: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>- ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Hitzegefühl: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	
<p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

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

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Population der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Novartis Pharma. A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.03.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005258-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005258-20).

Novartis. A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis: study CAIN457ADE06; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Novartis. A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis: study CAIN457ADE06; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Novartis. A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis: study CAIN457ADE06; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Novartis Pharmaceuticals. Study of secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe psoriasis: (PRIME); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.09.2016 [Zugriff: 15.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02474082>.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 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.

Der pU benennt Fumarsäureester als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind. Er folgt damit der Festlegung des G-BA, der für diese Fragestellung neben Fumarsäureester mit Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneotherapie, orale PUVA, NB-UVB) weitere Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.7.2.1 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.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Secukinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige systemische Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.

Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit auf Basis von RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen erfolgen.

#### **Patientenpopulation**

Der pU beschreibt, dass die Patientenpopulation alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, abzüglich der 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 einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 2.2). Dem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU schließt erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen und zuvor mit keiner systemischen Therapie behandelt wurden in seine Nutzenbewertung ein. Aus der Formulierung der Teilpopulation im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich zwar nicht unmittelbar, dass es sich dabei um noch nicht systemisch vorbehandelte Patienten handelt. Aus den Tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss zu Secukinumab lässt sich aber entnehmen, dass die Fragestellung Patienten umfasst, die für eine systemische Therapie infrage kommen, bisher jedoch mit einer solchen nicht behandelt wurden [9]. Dem Vorgehen des pU wird daher gefolgt.

Insgesamt sind die festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp sowie Studiendauer geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Eine Kommentierung der vom pU gewählten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

### **2.7.2.2 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.

#### **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 zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

#### **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, RCT gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

##### ***Patientencharakteristika***

Der pU beschreibt die Patienten in den Studien mittels der folgenden Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Gewicht, Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre), bekannte Psoriasis-Arthritis, vorherige topische Medikation und finale Studiendosis. Die Auswahl der Patientencharakteristika begründet er nicht.

Die Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs weitgehend ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden ergänzend die Kriterien BMI, Ethnie, Raucherstatus, Befall von Fingernägeln sowie Befall von Fußnägeln aufgenommen, während einige der genannten Charakteristika nicht dargestellt werden.

### ***Endpunkte***

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, 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.

#### ***Metaanalysen***

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

#### ***Sensitivitätsanalysen***

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine weiteren Sensitivitätsanalysen erforderlich sind aufgrund der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen verschiedenen Analysemethoden, welche aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten eingesetzt werden. Dort werden folgende Prinzipien und Methoden erwähnt, die einen unterschiedlichen Umgang mit fehlenden Werten erlauben: Multiple Imputation (MI) unter Annahme von Missing at Random (MAR), Betrachtung der Daten as observed, Last Observation carried forward (LOCF), und schließlich Ereigniszeitanalysen. Je nach Endpunkt wurde für diese Nutzenbewertung der passendste Umgang mit fehlenden Werten bzw. eine Analysemethode gewählt und verbleibende Einschränkungen gegebenenfalls im Abschnitt zum Verzerrungspotenzial kommentiert (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

#### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

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 legt für den Endpunkt Abbruch wegen UE Interaktionstests basierend auf dem Effektmaß Odds Ratio (OR) aus einem logistischen Regressionsmodell vor. Für diesen Endpunkt wurde abweichend davon der Interaktionstest basierend auf dem Relativen Risiko (RR) anhand des Q-Test auf Heterogenität selbst berechnet.

In der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studie unterscheiden sich die Anteile an ersetzten Werten bzw. an potenziell informativen Zensierungen zwischen den Behandlungsgruppen durch Abbruch wegen UE und dem Rückzug der Einverständniserklärung. Dieser Unterschied in den Behandlungsgruppen kann für die Subgruppen noch stärker ausgeprägt sein (vergleiche Abschnitt 2.7.2.4.3 / siehe Tabelle 12) und dadurch das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für alle Endpunkte, außer dem Endpunkt Abbruch wegen UE, nur Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

### **Indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 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.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### ***Bibliografische Recherche***

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

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

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT 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.

### **Weitere Untersuchungen**

Zur Einordnung der Abbruchrate im Fumarsäureester-Behandlungsarm der PRIME-Studie in den historischen Kontext der bisher durchgeführten RCTs mit Fumarsäureester bei Psoriasis wurde vom pU eine fokussierte Informationsbeschaffung nach Primärstudien und systematischen Übersichten zwischen 2015 und 2016 in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Central durchgeführt (siehe Modul 4 A, 4.3.1.2.2, sowie Anhang 4-A weitere Untersuchungen).

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind, legt der pU die RCT PRIME vor. In dieser Studie wurde Secukinumab mit Fumarsäureester verglichen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie PRIME für die vorliegende Nutzenbewertung wird gefolgt.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.7.2.4.1 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, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.



### **Studiendesign**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie PRIME ein. Das Studiendesign dieser Studie ist nachvollziehbar beschrieben.

Eine Beschreibung der Studie PRIME findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.

### **Population**

In die Studie PRIME wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, deren Krankheitsschwere durch einen PASI-Score  $> 10$  und BSA  $> 10\%$  und DLQI  $> 10$  charakterisiert war. Die Patienten sollten keine vorherige systemische Vortherapie erhalten haben und die alleinige topische Behandlung sollte nicht mehr ausreichend sein.

Abweichend von den Einschlusskriterien wurden auch insgesamt 16 (7,9 %) Patienten in die Studie eingeschlossen (jeweils 8 pro Behandlungsarm), die einen PASI  $\leq 10$ , BSA  $\leq 10\%$  oder DLQI  $\leq 10$  zu Studienbeginn hatten. Die Definitionen der Schweregrade sind allerdings uneinheitlich [10-12], sodass unklar ist, ob diese Patienten keine mittelschwere bis schwere Psoriasis hatten und somit nicht der Zielpopulation entsprechen. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz, da es weniger als 20 % der Patienten der Studie betrifft.

Ebenfalls abweichend von den Einschlusskriterien, wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen laut pU die topische Therapie nicht ausgeschöpft war. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob diese Patienten weiterhin topisch hätten behandelt werden können. Insgesamt betraf dies aber nur ungefähr 4 % der Patienten in der Studie.

### **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 CAIN457ADE06 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie sei ausschließlich in deutschen Zentren durchgeführt worden und bilde daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität gänzlich ab. Die Behandlung der Psoriasis sowie der Begleiterkrankungen entspreche den Empfehlungen der deutschen Leitlinie (wobei der pU nicht die deutsche S3-Leitlinie [12] sondern die europäische S3-Leitlinie [13] zitiert) und die Dosierungen der beiden Interventionen Secukinumab und Fumarsäureester stimme mit der jeweiligen Fachinformation [5,6] überein.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

#### **2.7.2.4.2 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. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), NAPSI 100 und Abbruch wegen UE als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt.

Für den Endpunkt NAPSI 100 betrachtet der pU eine Teilpopulation bestehend aus denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, das heißt Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, werden nicht erfasst. Für diesen Endpunkt gingen nur 53,3 % der randomisierten Patienten im Secukinumab- bzw. 50,5 % im Fumarsäureester-Arm in die Auswertung ein. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt NAPSI 100 sind für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Es entfällt eine reguläre Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

Für die Berechnung des RR des Endpunktes Abbruch wegen UE gehen Patienten mit ihrem letzten bekannten Status vor Studienabbruch ein. Für Patienten, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Ereignis (Abbruch wegen UE) aufgetreten ist, wird also angenommen, dass auch kein Ereignis bis zum Ende der geplanten Studiendauer eingetreten wäre (Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF [Last Observation carried forward]). Aufgrund des hohen Anteils bzw. des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten, die somit mittels LOCF ersetzt wurden (3,8 % Secukinumab vs. 14,7 % Fumarsäureester), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. Dies gilt prinzipiell auch für den Endpunkt Gesamtmortalität (Anteil an Patienten, die mittels LOCF ersetzt wurden: 5,7 % Secukinumab vs. 49,5 % Fumarsäureester), hat aber aufgrund des regelhaft nicht tödlichen Verlaufs der Erkrankung einen geringeren Stellenwert. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE ist wegen der subjektiven Erfassung des Endpunktes eine zusätzliche potenzielle Verzerrung möglich, da die Patienten und behandelnden Personen in der Studie unverblindet waren. Das hohe Verzerrungspotenzial führt wegen der Größe des Effekts bei Abbruch wegen UE nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 2.4.3).

Die Beobachtungszeit für die Überlebenszeitanalyse des Endpunkts PASI 100 wird durch den Abbruch wegen UE und den Rückzug der Einverständniserklärung gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Abbruch wegen UE bzw. Rückzug der Einverständniserklärung und dem Endpunkt zur Remission (PASI 100) ist wahrscheinlich von informativer Zensierung auszugehen. Bei einem Verhältnis der medianen Beobachtungszeit des Fumarsäureester-Arms gegenüber der des Secukinumab-Arms von 71 %, sowie dem deutlich höheren Anteil an zensierten Patienten im Fumarsäureester-Arm (5,7 % vs. 55,7 %) ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-

Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI und SF-36), sowie zu den spezifischen UEs (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hitzegefühl) als hoch, weil diese subjektiv berichteten Endpunkte unverblindet erhoben wurden. Dieser Bewertung wird im Wesentlichen gefolgt. Zusätzliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können, werden im Folgenden erläutert. Für den Endpunkt Lebensqualität (SF-36) wurde ein hoher Anteil an Patienten mit unvollständig beobachteten Werten mittels Multipler Imputation ersetzt. Dieser Methode liegt die nicht überprüfbare „Missing-at-random“-Annahme zugrunde, weshalb es unklar bleibt, ob das Fehlen von Werten anhand der erhobenen und in die Multiple Imputation eingegangenen Merkmale vollständig erklärt werden kann. Da auch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten, die mittels Multipler Imputation ersetzt werden (17,1 % Secukinumab vs. 56,8 % Fumarsäureester) sehr groß ist, werden die Ergebnisse auch bei inhaltlich plausibler MAR-Annahme als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) bzw. die Endpunkte zu den spezifischen UEs liegen, wie bei dem oben beschriebenen Endpunkt zur Remission, wahrscheinlich informative Zensierungen vor, weshalb die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, potenziell in deutlichem Umfang verletzt ist. Das hohe Verzerrungspotenzial führt wegen der Größe des Effekts bei den Endpunkten Remission (PASI 100), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 2.4.3).

Ein weiterer Aspekt, der das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinflussen könnte ist, dass in der Studie das Therapieziel als Verbesserung des PASI um 75 % definiert war. Es ist daher möglich, dass im Fumarsäureester-Arm nicht bei allen Patienten die Fumarsäureester-Dosis bis zum individuell bestmöglichen Therapieerfolg auftitriert wurde und damit eine Benachteiligung in der Erreichung der Remission in diesem Behandlungsarm vorlag. Dies führt zu einer Unsicherheit in der Interpretation der Endpunkte, die über eine PASI 75 Response hinausgehen, z. B. PASI 100 und DLQI (0 oder 1).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE als hoch, weil dieser Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Aufgrund des potenziell großen Unterschieds in potenziell informativen Zensierungen zwischen den Behandlungsgruppen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch – in Übereinstimmung mit dem pU – als hoch eingestuft.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Zwar wird das Verzerrungspotenzial aus den oben genannten verschiedenen Gründen für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt. Die beobachteten Effekte der Endpunkte Remission (PASI 100), Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl sind aber so groß, dass sie als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar angesehen werden. Die Aussagesicherheit für diese Endpunkte wurde daher, trotz des hohen Verzerrungspotenzials, als hoch eingestuft. Daher ist für diese Endpunkte maximal die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

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

### **Berücksichtigte Endpunkte**

#### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

#### ***Morbidität***

- PASI: teilweise eingeschlossen
  - Remission (PASI 100): eingeschlossen
  - Response (PASI 90, PASI 75): nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt
  - Response (PASI 50): nicht eingeschlossen

Der PASI ist ein Instrument, das in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis eingesetzt wird [12]. Es werden verschiedene Operationalisierungen des PASI als Endpunkte in klinischen Studien verwendet [14,15]. 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. Höhere Werte bedeuten ein schwereres Krankheitsbild.

Der pU legt verschiedene Operationalisierungen des PASI vor:

- Mittlere Änderung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores vom Studienbeginn zu Woche 24 um 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90), 75 % (PASI 75) bzw. 50 % (PASI 50)
- Zeit bis zum Erreichen von PASI 100, PASI 90, PASI 75 bzw. PASI 50

Der pU begründet die Patientenrelevanz des PASI insbesondere mit der objektiven Zusammenführung der einzelnen Symptome der Psoriasis. Zudem verweist der pU darauf, dass die verschiedenen prozentualen Verbesserungen des PASI in klinischen Studien eingesetzt würden.

Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI tatsächlich Informationen zu Ausmaß und zur Schwere von patientenrelevanten Symptomen an verschiedenen Körperregionen ein [12]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtscore zusammengefasst. Wenn sich die Symptomatik im Verlaufe einer Therapie verbessert, aber noch Symptome verbleiben, gibt der resultierende PASI-Score deshalb keine Informationen dazu, an welchen Körperregionen diese auftreten. Aufgrund der Anlage des Instrumentes erlauben Auswertungen zur Response (also PASI 90 oder PASI 75) deshalb auch keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind. Beispielsweise ist es demnach möglich, dass alle verbleibenden Symptome, selbst bei Erreichen eines PASI 90 an einer für den Patienten sehr belastenden Stelle, etwa im Gesicht, auftreten. Hinsichtlich der Interpretierbarkeit des PASI 90 bzw. PASI 75 besteht somit die Unsicherheit, was diese Symptomverringerungen für die Patienten bedeuten bzw. welche Belastung die verbleibenden Symptome für die Patienten tatsächlich darstellen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beschreibt in ihrer Guideline deshalb auch, dass der PASI allein nicht ausreichend ist, den Schweregrad der Psoriasis unter Behandlung zu beurteilen [10]. Bei der Betrachtung des PASI 100 (Remission) besteht diese Unsicherheit in der Interpretation nicht. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 deshalb als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 bzw. PASI 75 (Response) werden ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Zeit bis zum Erreichen des PASI 100 zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Diese Operationalisierung stellt eine adäquate Analyseart bei den unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsrmen aufgrund des unterschiedlich hohen Anteils an Therapie- bzw. Studienabbruchern dar. Sie erlaubt eine Aussage darüber, wie schnell die Wirkstoffe eine Wirkung zeigen. Darüber hinaus wird ergänzend der Anteil der Patienten mit einem PASI 100 zu Woche 24 dargestellt, um zu zeigen, dass der Effekt auch bei Woche 24 zu beobachten. Bei dieser Analyse wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt. Diese beiden Operationalisierungen erlauben jedoch keine Aussagen zur Dauer der Remission bezogen auf einzelne Patienten. Ein Vergleich der aus der multiplen Imputation geschätzten Raten zu Woche 24 (45 % im Secukinumab-Arm vs. 6 % im Fumarsäureester-Arm) mit den aus der Abbildung 1 (siehe Anhang A) abgelesenen Kaplan-Meier-Schätzungen zu Woche 24 (66 % im Secukinumab-Arm vs. 14 % im Fumarsäureester-Arm) macht dies deutlich. Während die Raten zu Woche 24 angeben, welcher Anteil der Patienten genau zu Woche 24 in Remission waren, gibt der Kaplan-Meier-Schätzer an, welcher Anteil der Patienten im Verlaufe der Studie mindestens einmal in Remission war. Somit waren beispielsweise im Secukinumab-Arm mindestens

21 % der Patienten im Verlauf der Studie zwar in Remission, die Symptomatik ist aber bis zum Studienende wieder aufgetreten. Zusammenfassend wird die Symptomlast der Patienten über die Zeit durch die vorgelegten Operationalisierungen nicht erfasst.

Unabhängig von den oben geschilderten Betrachtungen zur Interpretierbarkeit der Endpunkte PASI 90 und PASI 75 sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten, wie in Tabelle 14 dargestellt, gleichgerichtet zum PASI 100 und unterscheiden sich, auch hinsichtlich des Ausmaßes, nicht. Die Effektgröße nimmt allerdings vom PASI 100 über den PASI 90 zum PASI 75 ab. Selbst bei Betrachtung der Endpunkte PASI 90 und PASI 75 würde das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung nicht ändern.

- NAPSI: eingeschlossen, aber mangels verwertbarer Daten nicht herangezogen

Der NAPSI ist ein Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Dabei werden die Läsionen des Nagels und des Nagelbetts eines jeden Nagels getrennt erfasst. Jeder Nagel kann maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl (0 bis 4 Punkte jeweils für die Bewertung der Nagelmatrix sowie des Nagelbetts) beitragen [16]. Bei der Bewertung aller Fingernägel ergibt sich so ein Gesamtscore zwischen 0 und 80 oder einen Gesamtscore zwischen 0 und 160 unter zusätzlicher Einbeziehung aller Fußnägel. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Befall der Nägel [16]. Die Validität dieses Instruments wurde ausreichend gezeigt [17].

Der pU präsentiert im Dossier Auswertungen zur mittleren Veränderung des Gesamtscores des NAPSI von Baseline zu Behandlungswoche 24 sowie dem Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des NAPSI-Scores um jeweils 50 %, 75 %, 90 % oder 100 % erreichten. Für alle Operationalisierungen betrachtet der pU eine Teilpopulation bestehend aus denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten. Für diesen Endpunkt gingen somit nur 53,3 % der randomisierten Patienten im Secukinumab- bzw. 50,5 % im Fumarsäureester-Arm in die Auswertung ein. Eine derartige Operationalisierung betrachtet daher einen bedeutenden Teil der randomisierten Population nicht und Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, werden nicht erfasst.

Die Erfassung der Nagel-Psoriasis wird als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Aufgrund der vom pU gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, die alle randomisierten Patienten berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- DLQI: eingeschlossen

Der DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen wie Psoriasis. Der Fragebogen enthält 10 Items in 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 [18].

Der pU legt Auswertungen zur mittleren Änderung des DLQI von Studienbeginn zu Woche 24 sowie Responderanalysen zum Anteil der Patienten vor, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 hatten sowie Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zum Erreichen der ersten DLQI (0 oder 1).

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spezifisch für Hautkrankheiten durch den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Nutzenbewertung werden die Analysen basierend auf der Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 zur Behandlungswoche 24 herangezogen.

- SF-36: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary [MCS]) und einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary [PCS]) zusammengefasst. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.

Für den SF-36 legt der pU die Operationalisierungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 und Responderanalysen auf Grundlage von MID (Minimal important Difference) in 8 Domänen und den beiden Summenscores MCS und PCS vor. Als Schwellenwert für eine MID für die Responderanalysen zieht der pU eine Veränderung von  $\geq 3,4$  für den körperlichen Summenscore (PCS) und  $\geq 4,6$  für den psychischen Summenscore (MCS) heran. Diese Schwellenwerte waren nicht a priori festgelegt. Zur Ableitung dieser Schwellenwerte bezieht sich der pU auf das Handbuch zum SF-36 [19]. Im Handbuch werden jedoch verschiedene theoretische Ansätze zur Ableitung einer MID vorgestellt und eine Reihe unterschiedlicher MID vorgeschlagen. Daraus lässt sich keine Begründung für die vom pU herangezogenen MIDs ableiten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher nur Auswertungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 herangezogen.

Der pU wertet sowohl die 8 Einzeldomänen als auch die beiden Summenscores MCS und PCS getrennt aus. In der Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse der beiden Summenscores berücksichtigt. Zeigt sich in den Ergebnissen der Summenscores ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen, werden zur Interpretation der Ergebnisse auch einzelne Domänen dargestellt.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- UE von speziellem Interesse: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A zusätzlich Ergebnisse zu den häufigsten schweren UE nach SOC und PT ( $\geq 5\%$ ) dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung eines geringeren oder höheren Schadens heran.

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Als spezifische UE, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind, wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Hitzegefühl (PT)

Diese Analysen werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von  $\geq 4\%$  in mindestens einem der beiden Studienarme auftragen, sowie alle SUE ohne Häufigkeitseinschränkung und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 2\%$  (Tabelle 23 bis Tabelle 25).

### **Kommentare zu Ergebnissen**

Kaplan-Meier-Kurven liegen für die Endpunkte Morbidität (PASI) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI [0 oder 1]) vor (siehe Anhang A). Für die UE stellt der pU keine Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, obwohl er für diese Endpunkte Überlebenszeitanalysen durchgeführt hat.



Die vom pU vorgelegten Analysen der Morbiditätsendpunkte detektieren aufgrund ihrer Operationalisierung lediglich positive Veränderungen der Symptome bzw. Veränderungen zu festgesetzten Zeitpunkten. Als Folge werden Patienten, die sich unter Behandlung nicht verändern oder gar verschlechtern sowie Ereignisse, die vor dem festgesetzten Analysezeitpunkt auftreten, von derartigen Operationalisierungen nicht erfasst.

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine unheilbare chronische Krankheit, die durch akute Krankheitsschübe sowie langfristig durch Therapieresistenzen und Komorbiditäten gekennzeichnet ist. Eine auf positive Veränderung und feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den dynamischen Krankheitsverlauf deshalb nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die alle randomisierten Patienten sowie Symptomveränderungen berücksichtigt und zudem Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde einem solchen Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern. Dies wären bspw. Auswertungen auf Basis patientenspezifischer Area under the Curve (AUC) Analysen oder Angaben zur anhaltenden Symptomverbesserung bzw. -verschlechterung.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU hat Analysen zu einer Reihe von Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren vorgelegt, die zum Großteil für den primären Endpunkte PASI 75 a priori festgelegt worden waren. Von diesen Subgruppenmerkmalen wird das Alter (< 65 Jahre /  $\geq$  65 Jahre), das Geschlecht und die Krankheitsschwere (mittelschwer: PASI  $\leq$  20, BSA  $\leq$  20 % / schwer: PASI > 20, BSA > 20) berücksichtigt. Diese Subgruppenmerkmale wurden zwar a priori definiert, jedoch wurden die Schwellenwerte nicht festgelegt. Dem pU nach sind die Schwellenwerte beim Merkmal Krankheitsschwere anhand einer Leitlinie der EMA zur Durchführung von Studien im Anwendungsgebiet Psoriasis [10] ausgewählt worden. Da die Definition der Schweregrade aber insgesamt nicht einheitlich ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1), besteht eine Unsicherheit bei der Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Krankheitsschwere.

Auswertungen zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren liegen für die eingeschlossenen Endpunkte Remission (PASI 100), NAPSI 100, DLQI (0 oder 1), SF-36 (Änderung der Mittelwerte zu Woche 24) und den Endpunkten zu Nebenwirkungen (außer für spezifische UE) vor.

### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.

### **2.7.2.6 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.

### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

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

### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.7.2.8.1 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.

Der pU ordnet die vorliegende Studie PRIME als RCT der Evidenzstufe 1b zu und spricht den Ergebnissen der PRIME-Studie eine hohe Ergebnissicherheit zu. Die im Dossier dargestellten Endpunkte sind aus Sicht des pU patientenrelevant. Der pU sieht die Ergebnisse der relevanten Endpunkte als unverzerrt an bzw. sei eine Verzerrung zuungunsten von Secukinumab plausibel.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte wird dem pU in Teilen gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU folgend als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte als hoch bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

#### **2.7.2.8.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der Studie PRIME einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester ab.

Er begründet dies insbesondere mit der in der PRIME-Studie gezeigten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit von Secukinumab hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität (PASI, NAPSI). Darüber hinaus beansprucht der pU einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,

basierend auf den Ergebnissen zum DLQI, und der Nebenwirkungen, insbesondere beim Endpunkt Abbruch wegen UE.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Secukinumab eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 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.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.2.9.4 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 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

### **3 Kosten der Therapie**

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Secukinumab angezeigt „für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“ [5].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Nutzenbewertungsverfahren von Secukinumab aus dem Jahr 2015 [20] 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.

##### **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.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Teilpopulation A, für die der pU eine erneute Nutzenbewertung beantragt hat.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert den hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, mit denen sich die Therapieziele einer möglichst weitgehenden, langen Symptombefreiheit und Minimierung der Krankheitsschwere, einer guten Verträglichkeit sowie einer Verbesserung der Lebensqualität erreichen lassen.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet der Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 [21]. Die Patientenzahlen basierten auf einer Herleitung mittels einer GKV-Routinedatenanalyse zur Prävalenz der Psoriasis bei GKV-Versicherten [22] sowie Publikationen aus den Jahren 2007 bis 2014 zur Bestimmung der Patientenanteile mit

mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie geeignet sind [23-29].

Davon ausgehend legt der pU eine Spanne von 19 800 bis 137 333 GKV-Patienten in der Zielpopulation zugrunde.

Der pU ergänzt die orientierende Recherche im Dossier zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [20] um eine Literaturrecherche zur Inzidenz und Prävalenz der Psoriasis in Deutschland ab 2015. Er identifiziert 2 relevante Studien [30,31], welche im Weiteren nicht berücksichtigt werden. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass sich die Angaben der neu identifizierten Quellen nicht wesentlich von den Angaben der verwendeten Quellen im vorherigen Dossier [22-29] unterscheiden.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU verweist für die einzelnen Schritte zur Ermittlung der Zielpopulation auf das Dossier zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [20]. Die Berechnung der Zielpopulation wird darin transparent beschrieben und ist weitestgehend nachvollziehbar. Folgende kritisch bewertete Aspekte in der Dossierbewertung zu Secukinumab [32] bleiben weiterhin zu berücksichtigen:

In den Publikationen [24,27-29] zur Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis sowie des Anteils der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, stimmt die Schweregradeinteilung nicht mit der Definition in der Versorgungsleitlinie [23] bzw. dem europäischen Konsensus [33] überein, auf die sich der pU in seinem Dossier bezieht.

Zudem liegen dem angesetzten Anteil der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, Daten zur Versorgungssituation systemisch behandelter Patienten aus dem Jahr 2006 zugrunde [29]. Es kommen daher möglicherweise mehr Patienten für eine systemische Therapie mit Secukinumab infrage, als durch den Versorgungsanteil der systemischen Therapie abgebildet. Es ist außerdem davon auszugehen, dass sich die Versorgungssituation in diesem Therapiegebiet insbesondere durch die Biologika stark verändert, sodass sich seit 2006 auch der Anteil der Patienten geändert hat, die systemisch behandelt werden.

Aus den vom pU im vorliegenden Dossier zusätzlich identifizierten Studien [30,31] lässt sich eine Prävalenz der Psoriasis in Deutschland von 2,5 % bzw. 2,78 % ableiten, welche höher liegt als die im Dossier zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 angesetzte Prävalenz von 2,28 %.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel, aus den genannten Gründen jedoch weiterhin mit Unsicherheit behaftet.

### **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 2022 mit einem

jährlichen Wachstum von 1,1 %. Als Gründe gibt er eine verbesserte Diagnostik und den demografischen Wandel an.

### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Teilpopulation A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, PUVA, NB-UVB) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt bei der Kostendarstellung der Festlegung des G-BA. Für Methotrexat gibt er neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichste Darreichungsform darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Unter die Balneophototherapien fallen die synchrone Balneotherapie, 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.

In Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [9] bezieht sich der pU ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die ausschließlich medikamentösen Behandlungen sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,6,34,35].

Die Phototherapien werden zyklisch angewendet. Für die Balneo-PUVA, orale PUVA und NB-UVB setzt der pU in Anlehnung an die zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses“ zur Balneophototherapie [36] 70 Behandlungstage für seine Berechnungen an. Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 angegeben, dass die Behandlungsdauer der Phototherapien patientenindividuell unterschiedlich ist [21].

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zu Secukinumab und den medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,6,34,35,37,38]. Die Mehrzahl der Fachinformationen sieht eine patientenindividuelle Dosierung vor. Der pU richtet sich bei den Angaben zum Verbrauch der medikamentösen Therapien nach der minimalen bzw. maximal vorgesehenen Dosis.

Ciclosporin und Methoxsalen werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [35,37]. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 86,6 kg. Nach den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 ergibt sich jedoch ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg [39].

### 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Secukinumab, Fumarsäureester und Methoxsalen Tabletten entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2016.

Für Ciclosporin und Methotrexat liegen Festbeträge vor. Der pU gibt diese korrekt wieder, berücksichtigt in seiner Berechnung jedoch nicht den Herstellerrabatt.

Die Angaben des pU zu den Kosten ärztlicher Leistungen im Rahmen der Phototherapien geben korrekt den Stand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) in der Fassung vom 4.Quartal 2016 wieder [40] und sind nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sich mit Stand zum 1. Quartal 2017 geringfügig höhere Kosten für die angesetzten Gebührenordnungspositionen ergeben.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für Secukinumab keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind weitestgehend nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

Für die orale PUVA gibt der pU, neben einer jährlichen Hautkrebisuntersuchung sowie halbjährlichen Blut- und Urinkontrollen, 12 augenärztliche Untersuchungen pro Behandlungsjahr an. Dies geht aus der Fachinformation zu Methoxsalen Tabletten nicht hervor [37]. Augenärztliche Untersuchungen sollen in Abhängigkeit eines entsprechenden Befundes während der Behandlung wiederholt werden und sind daher bei der Kostenberechnung nicht für die gesamte Zielpopulation zu berücksichtigen.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Secukinumab mit 21 104,24 €pro Patient. Diese Angabe entspricht den Arzneimittelkosten und ist plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin stellen eine Überschätzung dar, da der pU für die Berechnung des Verbrauchs ein höheres Körpergewicht ansetzt und den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Für Methotrexat liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU hier ebenfalls nicht den Herstellerrabatt berücksichtigt. Das vom pU zu hoch angesetzte durchschnittliche Körpergewicht zur Berechnung des Verbrauchs von Methoxsalen hat hingegen keinen Einfluss auf die Anzahl der benötigten Tabletten und somit auf die Arzneimittelkosten der oralen PUVA.

Für die orale PUVA berücksichtigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation von Methoxsalen ergeben.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Fumarsäureester, der Balneophototherapie sowie der NB-UVB sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse [41] erwartet der pU für Secukinumab einen Versorgungsanteil von 4,1 % in der Zielpopulation. Zudem geht er mittelfristig von einer geringen Marktdurchdringung aus.

Zu den Anteilen der Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Therapie mit Secukinumab infrage kommen, macht der pU keine Angaben. In Bezug auf die Abbruchraten verweist er auf eine laufende Beobachtungsstudie [42], welche eine Abbruchrate von 7,1 % berichtet.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

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

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Secukinumab, Fumarsäureester, die Balneophototherapie und die NB-UVB sind in ihrer Größenordnung plausibel.

Für Ciclosporin und Methotrexat stellen die Angaben zu den Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar. Für die orale PUVA setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich nicht alle aus der Fachinformation von Methoxsalen ergeben.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Secukinumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

### 4.3 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 <sup>a</sup>	Kommentar
Secukinumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>b</sup>	19 800 bis 137 333	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.

a: Angaben des pU  
b: Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes. Sie umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 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 Patienten-Gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Secukinumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind <sup>b</sup>	21 104,24	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Fumarsäureester		1104,60–6086,85 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Ciclosporin		3158,80–6297,80 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU für die Berechnung des Verbrauchs ein höheres Körpergewicht ansetzt und den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
Methotrexat		221,92–360,24 <sup>c,d</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
Balneophototherapie		2930,14 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU stellen eine plausible Obergrenze dar, können jedoch patientenindividuell unterschiedlich sein.
orale PUVA		1177,26 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Methoxsalen und den Kosten ärztlicher Leistungen im Rahmen der Phototherapie stellen eine plausible Obergrenze dar, können jedoch patientenindividuell unterschiedlich sein. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nicht alle aus der Fachinformation von Methoxsalen hervorgehen [37].
NB-UVB		424,14 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU stellen eine plausible Obergrenze dar, können jedoch patientenindividuell unterschiedlich sein.
<p>a: Angaben des pU                      b: Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes. Sie umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.                      c: Angaben beziehen sich auf Arzneimittelkosten und Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.                      d: Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten von Methotrexat Tabletten. Der pU hat darüber hinaus die Kosten von Methotrexat Fertigspritzen in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.                      GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht</p>			

#### 4.5 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.

*„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 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*
  - *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Cosentyx®*
  - *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 schwerwiegender 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 Informationen vor zur Anwendung bei*
  - *Latex-sensitiven Patienten.*
  - *Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.*
  - *Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Es können daher keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.*
  - *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 ( $\geq 65$  Jahre) ist keine generelle Dosisanpassung erforderlich.*
- *Im Falle einer Überdosierung engmaschige Überwachung und Einleitung einer geeigneten symptomatischen Therapie.*
- *Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln*
  - *Lebendimpfstoffe sollten nicht verabreicht werden.*
  - *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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-20 [online]. 28.08.2015 [Zugriff: 03.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 322). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-20\\_Secukinumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Addendum zum Auftrag A15-20): Auftrag A15-44 [online]. 28.10.2015 [Zugriff: 15.12.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 333). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-44\\_Secukinumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-20.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-44_Secukinumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-20.pdf).
3. 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: 17.02.2017]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
5. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Biogen. Fumaderm initial, Fumaderm: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. 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.
8. 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](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab. 2015.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 18.11.2004 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf).
11. 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.

12. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(Suppl 2): S1-S104.
13. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: update 2015; short version; EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(12): 2277-2294.
14. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-244.
15. 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.
16. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 206-212.
17. Aktan S, Ilknur T, Akin C, Ozkan S. Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(2): 141-144.
18. 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.
19. Maruish ME (Ed). User's manual for the SF-36v2 health survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
20. Novartis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Secukinumab (Cosentyx), Modul 4 A. 2015.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab. 2015.
22. HRI, Elsevier HA. Analyse der Versorgung von Versicherten mit Psoriasis: eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten (Ergebnistabellen). 2013.
23. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
24. Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet; 2014.
25. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361(5): 496-509.
26. 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.

27. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schäfer 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.
28. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. *Akt Dermatol* 2011; 37(10): 353-359.
29. 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.
30. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005–2015: results and experiences. *Archives of dermatological research* 2016: 1-12.
31. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
33. E. D. F. in cooperation with EADV. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2015.
34. Hexal. Fachinformation MTX HEXAL Tabletten (Stand: 04/2015). 2015.
35. Novartis Pharma. Fachinformation Sandimmun Optoral Weichkapseln (Stand: 06/2015). 2015.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneophototherapie: zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses“. 2008.
37. Galderma Laboratorium. Fachinformation Meladinine 10 mg Tabletten (Stand: 11/2014). 2014.
38. Galderma Laboratorium. Fachinformation Meladinine Lösungskonzentrat 0,3% (Stand: 11/2014). 2014.
39. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 10.05.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004139004.pdf?__blob=publicationFile).
40. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2016.



41. Elsevier. Der Einsatz von Secukinumab bei Patienten mit Psoriasis in Deutschland: eine retrospektive deskriptive Analyse auf Basis von GKV-Routinedaten; Zusatzanalyse zur Vorbehandlung der Patienten (EHA-2016-1084)-Update Q4. 2016.
42. Novartis Pharma. Zwischenauswertung der nicht-interventionellen Studie PROSPECT: vorzeitiger Behandlungsabbruch zum Stichtag 31.08.2016. 2016.

### Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Morbidität (PASI) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) bis Woche 24

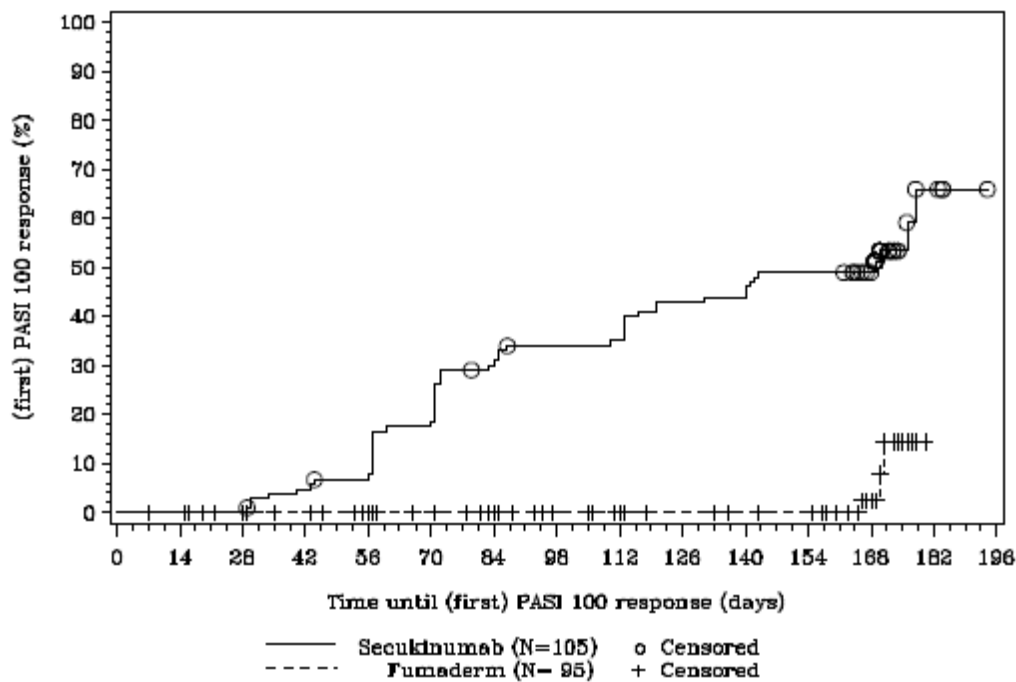


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus PRIME

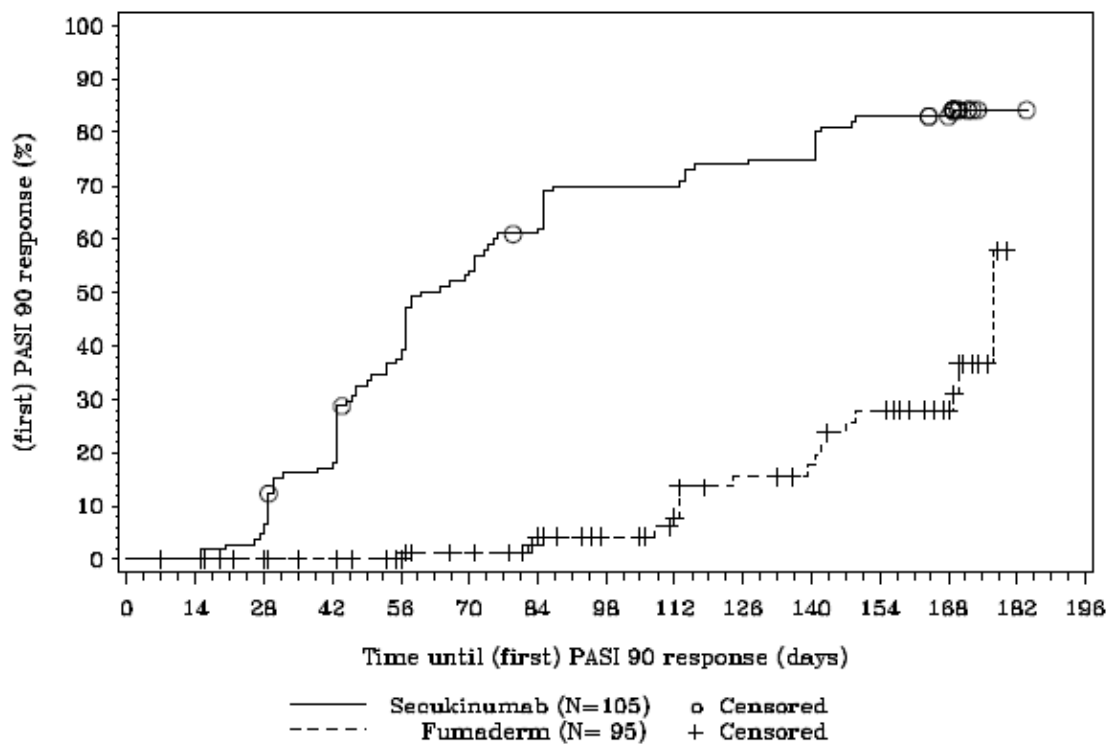


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus PRIME

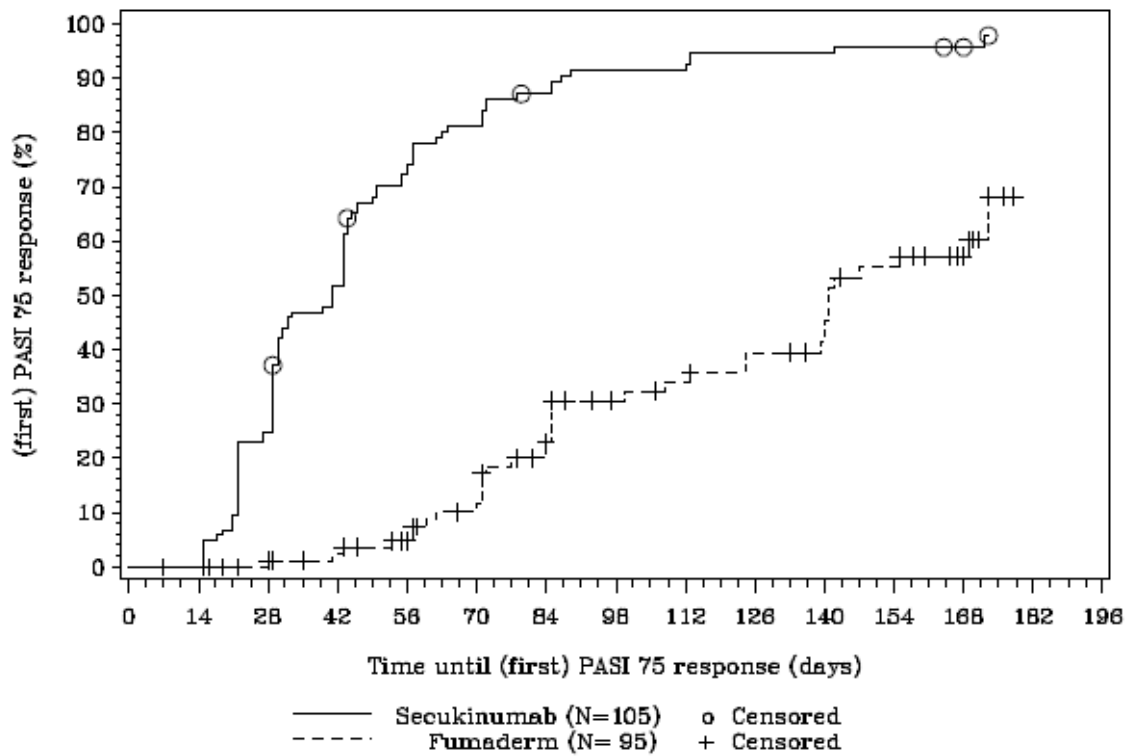


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus PRIME

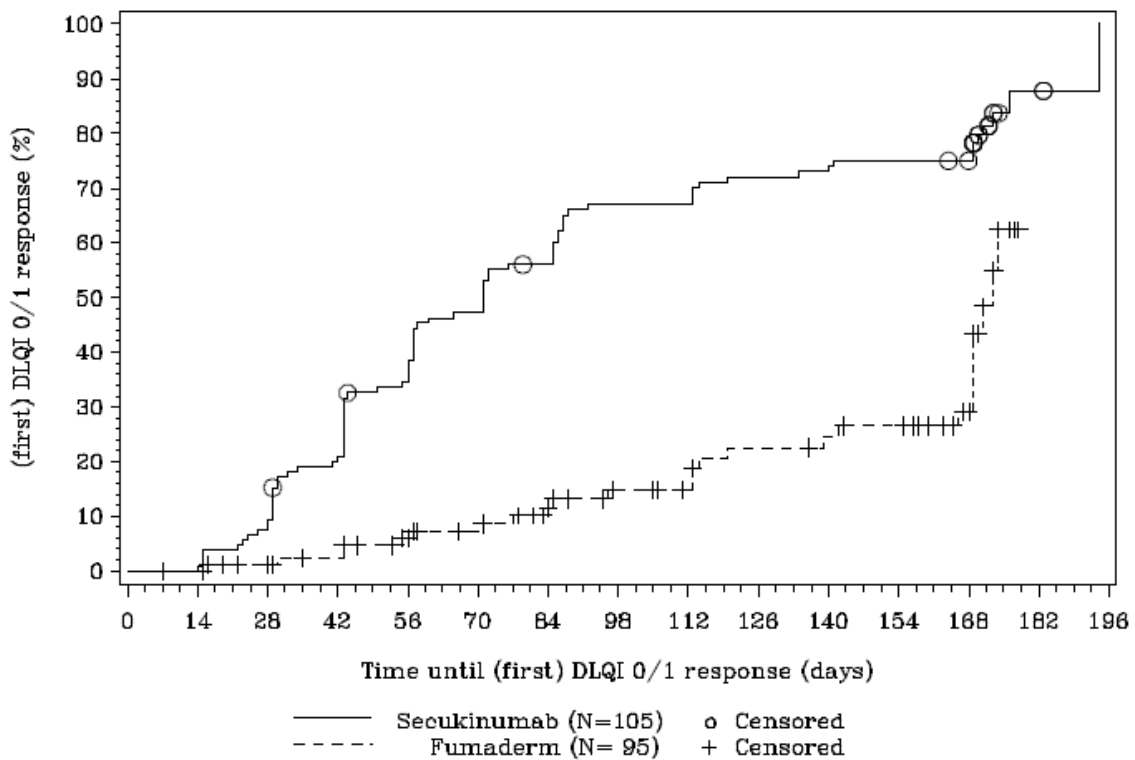


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus PRIME

**Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 4$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 105	Fumarsäureester N = 95
<b>PRIME</b>		
<b>Gesamtrate UE</b>	88 (83,8)	90 (94,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (5,7)	35 (36,8)
Eosinophilie	1 (1,0)	17 (17,9)
Leukozytose	2 (1,9)	5 (5,3)
Leukopenie	1 (1,0)	5 (5,3)
Lymphopenie	2 (1,9)	23 (24,2)
Neutrophilie	1 (1,0)	4 (4,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (2,9)	5 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (21,9)	81 (85,3)
Bauch aufgetrieben	1 (1,0)	6 (6,3)
Abdominalschmerz	2 (1,9)	11 (11,6)
Schmerzen Oberbauch	3 (2,9)	37 (38,9)
Diarrhoe	7 (6,7)	49 (51,6)
Flatulenz	0	5 (5,3)
gastrointestinale Schmerzen	1 (1,0)	4 (4,2)
Uebelkeit	3 (2,9)	20 (21,1)
Erbrechen	2 (1,9)	7 (7,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (15,2)	11 (11,6)
Ermuedung	4 (3,8)	6 (6,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	66 (62,9)	51 (53,7)
Nasopharyngitis	54 (51,4)	40 (42,1)
Harnwegsinfektion	6 (5,7)	3 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (10,5)	4 (4,2)
Untersuchungen	12 (11,4)	20 (21,1)
Kreatinin im Blut erhoehrt	1 (1,0)	6 (6,3)
Eosinophilenzahl erhoehrt	1 (1,0)	4 (4,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0	4 (4,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (15,2)	12 (12,6)
Arthralgie	6 (5,7)	4 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (19,0)	19 (20,0)
Kopfschmerz	15 (14,3)	15 (15,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 4$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 105	Fumarsäureester N = 95
<b>PRIME</b>		
Psychiatrische Erkrankungen	0	4 (4,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (6,7)	5 (5,3)
Haematurie	6 (5,7)	3 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (11,4)	7 (7,4)
Husten	4 (3,8)	4 (4,2)
Schmerzen im Oropharynx	5 (4,8)	3 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (19,0)	25 (26,3)
Pruritus	7 (6,7)	8 (8,4)
Gefaesserkrankungen	9 (8,6)	41 (43,2)
Hitzegefuehl	1 (1,0)	34 (35,8)
Hitzewallung	1 (1,0)	7 (7,4)
Hypertonie	6 (5,7)	1 (1,1)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUE – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 105	Fumarsäureester N = 95
<b>PRIME</b>		
<b>Gesamtrate SUE</b>	4 (3,8)	4 (4,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	2 (2,1)
Analblutung	0	1 (1,1)
Diarrhoe	0	1 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,0)	0
Asthenie	1 (1,0)	0
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0	1 (1,1)
Pilonidalzyste	0	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,0)	0
Fraktur des Schluesselbeins	1 (1,0)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	1 (1,0)	0
Dehydratation	1 (1,0)	0
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,0)	0
Metastasen im Zentralnervensystem	1 (1,0)	0
kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1,0)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,0)	0
Hirnoedem	1 (1,0)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	2 (2,1)
Psoriasis	0	2 (2,1)
Gefaesserkrankungen	1 (1,0)	0
Thrombose	1 (1,0)	0
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Fumarsäureester

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Secukinumab N = 105	Fumarsäureester N = 95
<b>PRIME</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UE</b>	2 (1,9)	38 (40,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	14 (14,7)
Lymphopenie	0	11 (11,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	14 (14,7)
Abdominalschmerz	0	3 (3,2)
Schmerzen Oberbauch	0	6 (6,3)
Diarrhoe	0	6 (6,3)
Untersuchungen	0	8 (8,4)
Kreatinin im Blut erhöht	0	5 (5,3)
Eosinophilenzahl erhöht	0	2 (2,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,0)	4 (4,2)
Psoriasis	0	2 (2,1)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

## Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise 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](http://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	Frage 7
Garbe, Claus	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen beziehungsweise 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](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hans-Detlev Kunz, Dt. Psoriasis Bund e. V. (DPB)	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie 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?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?