

IQWiG-Berichte – Nr. 333

Secukinumab
(Addendum zum Auftrag A15-20)

Addendum

Auftrag: A15-44
Version: 1.0
Stand: 28.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Secukinumab (Addendum zum Auftrag A15-20)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.10.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-44

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp

Schlagwörter: Secukinumab Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Secukinumab, Psoriasis, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Unterlagen	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	3
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	3
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	4
2.2.3 Ergebnisse.....	5
2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren	11
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	14
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	17
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	18
2.4 Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Response (PASI 75 und PASI 90)	19
3 Literatur	23
Anhang A – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab.....	4
Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab.....	5
Tabelle 3: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Endpunkt PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	7
Tabelle 5: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	8
Tabelle 6: Subgruppen (Symptomatik: Schmerz, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	12
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab..	15
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab	17
Tabelle 9: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 10: Ergebnisse zum PASI 75 und PASI 90 (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	20
Tabelle 11: Ergebnisse (Endpunkt PASI, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 100 Remission – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	24
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 90 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	25
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 75 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	Euro Quality of Life-5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.10.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-20 (Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3]. Dabei handelt es sich um neue Auswertungen zu den bereits im Dossier vorgelegten Endpunkten sowie um Auswertungen zu einem neuen Zeitpunkt (52 Wochen) der relevanten Studie CAIN 457A2317 (CLEAR) zum Vergleich von Secukinumab und Ustekinumab. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen zu den 52-Wochendaten der CLEAR-Studie für die Subpopulation B unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die im Folgenden bewerteten im Stellungnahmeverfahren vom pU nachgereichten Unterlagen beziehen sich ausschließlich auf die Fragestellung B der Dossierbewertung A15-20, nämlich auf das Anwendungsgebiet 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 solchen Therapien vorliegt.

Zur Population der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind, liegen keine neuen Daten vor, sodass die in der Dossierbewertung A15-20 getroffene Aussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diese Patientengruppe unverändert bestehen bleibt (siehe auch Abschnitt 2.3.3).

2.1 Nachgereichte Unterlagen

In die Dossierbewertung wurde die vom pU vorgelegte Studie CAIN 457A2317 zum Vergleich von Secukinumab und Ustekinumab eingeschlossen. Im Dossier lagen jedoch ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor. Da nicht alle Endpunkte auch zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für einen Teil der Endpunkte, insbesondere zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nur Auswertungen zu einem früheren Zeitpunkt vor. Aufgrund der für die Nutzenbewertung geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen waren die im Dossier vorliegenden Ergebnisse zu diesen Endpunkten nicht verwertbar.

Für die Endpunkte, bei denen eine Verbesserung der Symptomatik anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) gemessen wurde, hat der pU im Dossier Auswertungen zu verschiedenen Schwellenwerten vorgelegt, nämlich zur 75-prozentigen Verbesserung (PASI 75), zur 90-prozentigen Verbesserung (PASI 90) und zur 100-prozentigen Verbesserung (PASI 100). Im Dossier lagen für diese Endpunkte jeweils Auswertungen zum Anteil der Patienten mit der jeweiligen Verbesserung zu Woche 24 vor. Aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der Interpretierbarkeit einer gewissen Verbesserung des PASI wurden in der Dossierbewertung nur die Ergebnisse zum PASI 100 berücksichtigt. Mit der Stellungnahme hat der pU ergänzend zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Erreichen eines gewissen Schwellenwerts auch Auswertungen zur Zeit bis zum ersten Erreichen des jeweiligen Schwellenwerts vorgelegt. Diese werden ebenfalls als relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

Zudem hat der pU im Rahmen der Anhörung für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 der Studie CAIN 457A2317 vorgelegt. Da es sich bei der Plaque Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, sind Daten zu einem möglichst langen Beobachtungszeitraum zu bevorzugen. Aus diesem Grund werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 52 der Studie CAIN 457A2317 betrachtet.

In den folgenden Abschnitten 2.2 und 2.3 erfolgt die Bewertung der 52-Wochendaten der Studie CAIN 457A2317 auf Basis der in die Dossierbewertung eingeschlossenen Endpunkte. Angaben zur den Studiencharakteristika und den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten finden sich in der Dossierbewertung A15-20.

In Abschnitt 2.4 sind die Ergebnisse zu den Endpunkten PASI 75 und PASI 90, auch jeweils zu Woche 52, dargestellt sowie einer Erläuterung der möglichen Auswirkungen dieser Endpunkte auf die Gesamtaussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab für Fragestellung B.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die Auswahl der Endpunkte ist der Dossierbewertung A15-20 zu entnehmen [1].

Tabelle 1 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100, Ereignisrate) ^a	Remission (PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis) ^b	Symptomatik (Schmerz) ^c	Symptomatik (Juckreiz) ^c	Symptomatik (Schuppung) ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder ^d)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
CAIN457A2317	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Verbesserung des PASI Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52 b: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 100 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen c: erhoben anhand einer numerischen Skala (0-10) d: Als DLQI-Response wurde ein Score von 0 oder 1 zu Woche 52 gewertet. DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life-5 Dimension Visual Analog Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus											

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 2 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100, Ereignisrate) ^a	Remission (PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis) ^b	Symptomatik (Schmerz) ^c	Symptomatik (Juckreiz) ^c	Symptomatik (Schuppung) ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder ^d)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
CAIN457A2317	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

a: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52
b: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 100 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen
c: erhoben anhand einer numerischen Skala (0-10)
d: Als DLQI-Response wurde ein Score von 0 oder 1 zu Woche 52 gewertet.
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimension; N: niedrig; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, dies entspricht derjenigen der Dossierbewertung A15-20. Auch auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle relevanten Endpunkte als niedrig bewertet.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 3 bis Tabelle 5 stellen die Ergebnisse zum Vergleich von Secukinumab und Ustekinumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, dar. Die in der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu der Überlebenszeitanalyse des PASI 100 finden sich in Anhang A.

Tabelle 3: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich:
Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CAIN 457A2317					
Mortalität					
Gesamt mortalität	163	0 (0)	148	1 (0,7)	0,30 [0,01; 7,38]; 0,361 ^b
Morbidität					
Remission (PASI 100) ^c	163	59 (36,2)	148	39 (26,4)	1,37 [0,98; 1,93]; 0,063 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI-Responder ^d	162	100 (61,7)	148	73 (49,3)	1,25 [1,02; 1,53]; 0,029 ^b
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	163	147 (90,2)	148	127 (85,8)	–
SUE	163	13 (8,0)	148	12 (8,1)	0,98 [0,46; 2,09]; > 0,999 ^b
Abbruch wegen UE	163	6 (3,7)	148	5 (3,4)	1,09 [0,34; 3,50]; 0,922 ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	163	99 (60,7)	148	94 (63,5)	0,96 [0,80; 1,14]; 0,648 ^b
<p>a: Ergebnisse der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen.</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])</p> <p>c: Verbesserung des PASI-Scores um 100 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52</p> <p>d: Als DLQI-Response wurde ein Score von 0 oder 1 zu Woche 52 gewertet; LOCF-Auswertung der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 4: Ergebnisse (Endpunkt PASI 100, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen des PASI 100 / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen des PASI 100 / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
CAIN 457A2317					
Morbidität					
Remission (PASI 100) ^d	164	k.A. / 69,74 (3,68)	149	k.A. / 55,26 (4,19)	1,52 [1,14; 2,02]; 0,005
<p>a: Ergebnisse der FAS Population</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52; gibt den kumulativen Anteil der Patienten wieder, die im Studienverlauf eine Remission erreicht hatten</p> <p>c: Cox-Regression mit Behandlung, adjustiert für den PASI-Score zu Studienbeginn und nach Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg)</p> <p>d: Operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung um 100 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich:
Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Woche 52 MW ^{b,c} (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Woche 52 MW ^{b,c} (SE)	MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
CAIN 457A2317							
Morbidität							
Symptomatik ^d							
Schmerz	162	5,17 (0,24)	-4,04 (0,18)	148	5,09 (0,24)	-3,73 (0,19)	-0,31 [-0,78; 0,16]; 0,196
Juckreiz	162	7,43 (0,17)	-5,79 (0,20)	148	7,29 (0,17)	-5,20 (0,21)	-0,58 [-1,11; -0,06]; 0,030 Hedges' g: -0,23 [-0,45; -0,01] ^e
Schuppung	162	7,64 (0,18)	-6,34 (0,18)	148	7,55 (0,17)	-5,60 (0,19)	-0,74 [-1,22; -0,27]; 0,002 Hedges' g: -0,32 [-0,55; -0,10] ^e
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^f	162	64,75 (1,78)	17,60 (1,53)	148	65,20 (1,95)	15,58 (1,61)	2,01 [-1,97; 6,00]; 0,321
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen.</p> <p>c: Modell adjustiert nach Behandlung, Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn.</p> <p>d: Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0-10.</p> <p>e: eigene Berechnung; Approximation der gepoolten Standardabweichung für Hedges' g über die dargestellten Standardfehler und die Patientenzahlen.</p> <p>f: Positive Änderungen zeigen eine Verbesserung an.</p> <p>EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimension; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zu Behandlungswoche 52 trat in der Studie CAIN 457A2317 insgesamt ein Todesfall in der Ustekinumab-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission (gemessen anhand des PASI 100) liegen 2 Operationalisierungen vor, zum einen der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 in Remission waren (nachfolgend auch als „Ereignisanteile“ bezeichnet), zum anderen die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Remission während der Studienlaufzeit von 52 Wochen. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich in der Studie CAIN 457A2317 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PASI 100 zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Ereignisanteile und die Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52, jeweils pro Behandlungsgruppe, zu beachten. Während die Ereignisanteile zeigen, wie viele Patienten genau zum Zeitpunkt 52 Wochen in Remission waren, gibt der Kaplan-Meier-Schätzer den gesamten (kumulativen) Anteil aller Patienten wieder, die irgendwann im Verlauf der Studie eine Remission hatten. Aus Tabelle 3 und Tabelle 4 ist zu erkennen, dass die Ereignisanteile zu Woche 52 mit 36 % (Secukinumab) und 26 % (Ustekinumab) deutlich geringer sind als die Kaplan-Meier-Schätzer zum gleichen Zeitpunkt (70 % [Secukinumab] vs. 55 % [Ustekinumab]). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es für einen großen Teil der Patienten zu einem erneuten Auftreten der Symptomatik kam. Daher wären für eine belastbarere Bewertung Aussagen über die Dauer einer Remission notwendig, um letztlich etwas über die tatsächliche Symptomlast über den gesamten 52-Wochen-Zeitraum zu erfahren. Weder die Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Remission zu einem gewissen Zeitpunkt noch zur Zeit bis zum ersten Erreichen der Remission lassen jedoch Aussagen zur Dauerhaftigkeit der Remission zu. Dafür wären Auswertungen notwendig, die auch die Dauer der Remission berücksichtigen. Aufgrund der jeweils gleichen Effektrichtung aller vorliegenden Operationalisierungen (auch derjenigen zu Woche 24 [siehe Dossierbewertung A15-20]) wird jedoch insgesamt nicht davon ausgegangen, dass kein Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich der Remission vorliegt. Ob der Effekt bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings insgesamt so groß ist, dass er im Ausmaß mehr als geringfügig ist, ist unklar. Die Ergebnisse sind somit mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich der Remission.

Symptomatik: Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Symptomatik: Juckreiz

Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD lag jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Weiterhin zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Symptomatik: Schuppung

Für den Endpunkt Schuppung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-KI der SMD lag jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Weiterhin zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (Euro Quality of Life-5 Dimension visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Responder

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigte sich in der Studie CAIN 457A2317 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten

von Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für keinen der Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich in der Studie CAIN 457A2317 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren

Wie in der Dossierbewertung A15-20 beschrieben, wurden folgende Subgruppenmerkmale wurden in die Bewertung eingeschlossen [1]:

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

Die Methodik zum Umgang mit Ergebnissen aus Subgruppenanalysen ist ebenfalls in der Dossierbewertung A15-20 beschrieben [1]. Abweichend davon werden im Folgenden nur diejenigen Subgruppenanalysen betrachtet, für die sich in mindestens einer Subgruppe eine statistisch signifikanter und relevanter Effekt zeigte.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 6: Subgruppen (Symptomatik: Schmerz, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{b,c} (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{b,c} (SE)	MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
CAIN 457A2317							
Symptomatik: Schmerz ^d							
Vorherige Therapie mit Biologika							
ja	31	5,97 (0,51)	-3,96 (0,37)	21	6,24 (0,63)	-2,19 (0,45)	-1,77 [-2,91; -0,63]; 0,002 Hedges' g: -0,85 [-1,43; -0,27] ^e
nein	131	4,98 (0,27)	-4,09 (0,20)	127	4,91 (0,26)	-4,02 (0,20)	-0,07 [-0,57; 0,43]; 0,788
Interaktion:						p-Wert = 0,008 ^c	
Symptomatik: Juckreiz ^d							
Vorherige Therapie mit Biologika							
ja	31	7,58 (0,40)	-5,59 (0,41)	21	7,90 (0,41)	-3,24 (0,50)	-2,35 [-3,62; -1,08]; < 0,001 Hedges' g: -1,01 [-1,60; -0,42] ^e
nein	131	7,39 (0,19)	-5,88 (0,22)	127	7,19 (0,19)	-5,59 (0,22)	-0,30 [-0,86; 0,26]; 0,296
Interaktion:						p-Wert = 0,004 ^c	
Symptomatik: Schuppung ^d							
Vorherige Therapie mit Biologika							
ja	31	8,06 (0,35)	-6,09 (0,38)	21	8,14 (0,38)	-4,21 (0,46)	-1,88 [-3,04; -0,71]; 0,002 Hedges' g: -0,88 [-1,46; -0,30] ^e
nein	131	7,53 (0,20)	-6,44 (0,20)	127	7,46 (0,19)	-5,87 (0,21)	-0,57 [-1,09; -0,06]; 0,029 Hedges' g: -0,24 [-0,49; 0,00] ^e
Interaktion:						p-Wert = 0,045 ^c	

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Subgruppen (Symptomatik: Schmerz, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen.
 c: Modell adjustiert nach Behandlung, Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn.
 d: Negative Veränderungen stehen für eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Skala von 0-10.
 e: eigene Berechnung; Approximation der gepoolten Standardabweichung für Hedges' g über die dargestellten Standardfehler und den Patientenzahlen.
 FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward;
 MD: Mittelwertdifferenz MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus

Morbidität

Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung

Für die Endpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) für Hedges' g lag jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab hinsichtlich der Endpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung.

Für Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz und Juckreiz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich jeweils kein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab bei diesen Patienten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt Schuppung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95 %-KI für Hedges' g lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Somit ergibt sich auch hinsichtlich des Endpunkts Schuppung bei diesen Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.2.3 präsentierte Datenlage ergibt in mehreren Endpunkten Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, teilweise nur für einzelne Subgruppen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie Endpunkt Operationalisierung bzw. Effektmodifikator Subgruppe	Secukinumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Todesfälle	0 % vs. 0,7 % RR: 0,30 [0,01; 7,38]; p = 0,361	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100)		
Anteil Patienten mit PASI 100	36 % vs. 26 % RR: 1,37 [0,98; 1,93] p = 0,063	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten Erreichen des PASI 100	KM-Schätzer 70 % vs. 55 % HR: 1,52 [1,14; 2,02] HR: 0,66 [0,50; 0,88] ^c p = 0,005	
	<i>Zusammenfassende Bewertung:</i> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Schmerz		
Vorherige Therapie mit Biologika		
ja	-3,96 vs. -2,19 MD: -1,77 [-2,91; -0,63] SMD: -0,85 [-1,43; -0,27] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	-4,09 vs. -4,02 MD: -0,07 [-0,57; 0,43] p = 0,788	Zusatznutzen nicht belegt
Juckreiz		
Vorherige Therapie mit Biologika		
ja	-5,59 vs. -3,24 MD: -2,35 [-3,62; -1,08] SMD: -1,01 [-1,60; -0,42] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	-5,88 vs. -5,59 MD: -0,30 [-0,86; 0,26] p = 0,296	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Secukinumab vs. Ustekinumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Secukinumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schuppung		
Vorherige Therapie mit Biologika		
ja	-6,09 vs. -4,21 MD: -1,88 [-3,04; -0,71] SMD: -0,88 [-1,46; -0,30] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	-6,44 vs. -5,87 MD: -0,57 [-1,09; -0,06] SMD: -0,24 [-0,49; 0,00] ^d p = 0,029	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand	17,60 vs. 15,58 MD: 2,01 [-1,97; 6,00] p = 0,321	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI-Responder	62 % vs. 49 % RR: 1,25 [1,02; 1,53] RR: 0,80 [0,65; 0,98] ^c p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUE	8 % vs. 8 % RR: 0,98 [0,46; 2,09] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	4 % vs. 3 % RR: 1,09 [0,34; 3,50] p = 0,992	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61 % vs. 64 % RR: 0,96 [0,80; 1,14] p = 0,648	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d: Zusatznutzen angenommen bei oberen bzw. unteren KI-Grenzen $< -0,2$ oder $> 0,2$</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solche Therapien vorliegt.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Remission [PASI 100])	–
Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schmerz)	
Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Juckreiz)	
Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schuppung)	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI-Responder)	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils gleicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis), teilweise jedoch nur für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Darüber hinaus gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Für Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika ergibt sich zusätzlich in 3 Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jeweils ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für diese Endpunkte liegen keine ausreichenden Informationen vor, um das Ausmaß als gering oder beträchtlich einzustufen.

Daraus ergeben sich innerhalb der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solche Therapien vorliegt, jeweils getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten und mit und ohne vorherige Therapie mit Biologika.

Für Patienten, die bereits mit Biologika vorbehandelt sind, ergibt sich zusammenfassend ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für diejenigen Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt sind, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Secukinumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Phototherapie geeignet sind ^b	Patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat ^c oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	–	Zusatznutzen nicht belegt
B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solche Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	Patienten mit vorheriger Therapie mit Biologika	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
			Patienten ohne vorherige Therapie mit Biologika	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der in Fragestellung B benannten Patienten.

c: Der pU wählt Methotrexat als alleinige Vergleichstherapie. Dieser Vorgehensweise wird nicht gefolgt.

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

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

2.4 Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Response (PASI 75 und PASI 90)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Response (PASI 75 und PASI 90) aus der Studie CAIN 457A2317 für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis dargestellt, 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.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen PASI 75 bzw. einen PASI 90 zum Zeitpunkt Woche 52 erreicht hatten, in Tabelle 11 sind die Ergebnisse zur Zeit bis zum ersten Erreichen des PASI 75 bzw. PASI 90 während der Studienlaufzeit innerhalb von 52 Wochen dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Überlebenszeitanalysen finden sich in Anhang A.

Tabelle 10: Ergebnisse zum PASI 75 und PASI 90 (dichotome Endpunkte, Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CAIN 457A2317					
Morbidität					
Response (PASI 75) ^c	163	136 (83,4)	148	100 (67,6)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,001 ^b
Response (PASI 90) ^c	163	110 (67,5)	148	78 (52,7)	1,28 [1,06; 1,54]; 0,008 ^b
a: Ergebnisse der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlagen.					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])					
c: Verbesserung des PASI-Scores um mindestens 75 %, bzw. 90 % gegenüber Studienbeginn zu Woche 52					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 11: Ergebnisse (Endpunkt PASI, Zeit bis zum ersten Ereignis bis Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen der Response / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	N ^a	Mediane Zeit bis ersten zum Erreichen der Response / Kaplan-Meier- Schätzer ^b % (SE) ^c	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
CAIN 457A2317					
Response (PASI 75) ^d	164	k.A. 96,79 (1,45)	149	k.A. 95,24 (1,88)	1,39 [1,11; 1,76]; 0,005
Response (PASI 90) ^d	164	k.A. 89,93 (2,46)	149	k.A. 88,00 (2,77)	1,46 [1,14; 1,86]; 0,002
a: Ergebnisse der FAS Population b: Kaplan-Meier-Schätzer zu Woche 52; gibt den kumulativen Anteil der Patienten wieder, die im Studienverlauf eine Response erreicht hatten c: Cox-Regression mit Behandlung, adjustiert für den PASI-Score zu Studienbeginn und nach Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) c: Operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 75 %, bzw. 90 % gegenüber Studienbeginn innerhalb von 52 Wochen FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus					

Mögliche Auswirkungen der Ergebnisse auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für beide Schwellenwerte (PASI 75 bzw. PASI 90) zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response als auch hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen der Response ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.

Die Ergebnisse zur Response (PASI 75 und PASI 90) stimmen im Wesentlichen mit denen zur Remission (PASI 100) (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4) überein, insbesondere hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Response bzw. Remission. Hier zeigte sich bei Betrachtung des Zeitraums bis zur Woche 52 für alle 3 Schwellenwerte (PASI 75, PASI 90 bzw. PASI 100) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Die oberen Grenzen des 95 %-KI lagen (bei umgekehrter Effektrichtung) mit ca. 0,90, 0,88 bzw. 0,88 für die Schwellenwerte PASI 75, PASI 90 bzw. PASI 100 nahe beieinander. Daran ist zu erkennen, dass sich die Ergebnisse auch hinsichtlich des Ausmaßes nicht wesentlich unterscheiden, die Effektstärke für den PASI 75 ist, im Gegensatz zum PASI 100, möglicherweise sogar nur geringfügig. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 eine Response hatten, ist darüber hinaus der Effekt sowohl für den PASI 75 als auch den PASI 90 geringfügig (obere Grenze des 95 %-KI bei umgekehrter Effektrichtung 0,93 [PASI 75] bzw. 0,94 [PASI 90]). Die Ausführungen in Abschnitt 2.2.3

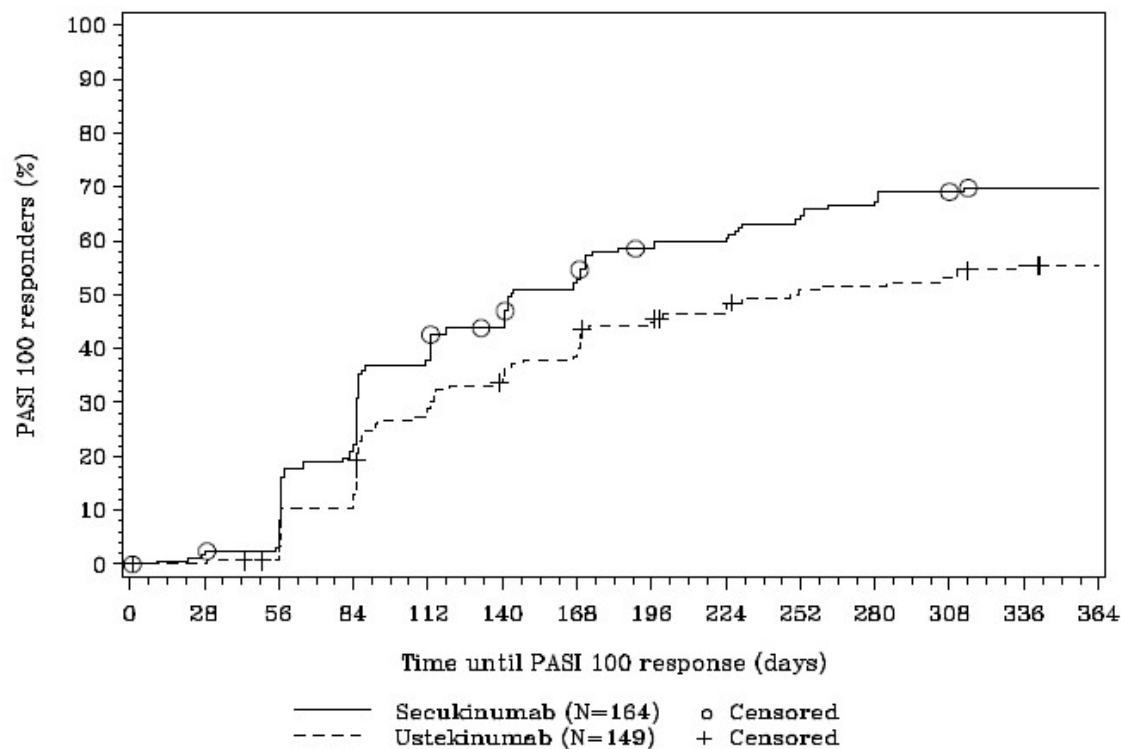
zur Dauerhaftigkeit der Remission gilt für die Endpunkte zur Response (PASI 75 und PASI 90) zudem im gleichen Maße.

Insgesamt ergibt sich in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die zusätzliche Betrachtung der Endpunkte PASI 75 und PASI 90 keine zusätzliche Information in Bezug auf Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab bei 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.

3 Literatur

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.
2. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 322: Secukinumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-20. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.05.2015 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-862/2015-05-29_Modul4A_Secukinumab.pdf.
4. 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.
5. 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.

Anhang A– Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)



Patients at risk (Secukinumab/Ustekinumab): Day 0: 164/149, Day 28: 159/148, Day 56: 149/141, Day 84: 126/127, Day 112: 101/103, Day 140: 89/94, Day 168: 74/86, Day 196: 63/77, Day 224: 60/70, Day 252: 54/66, Day 280: 50/65, Day 308: 46/63, Day 336: 44/59, Day 364: 44/57

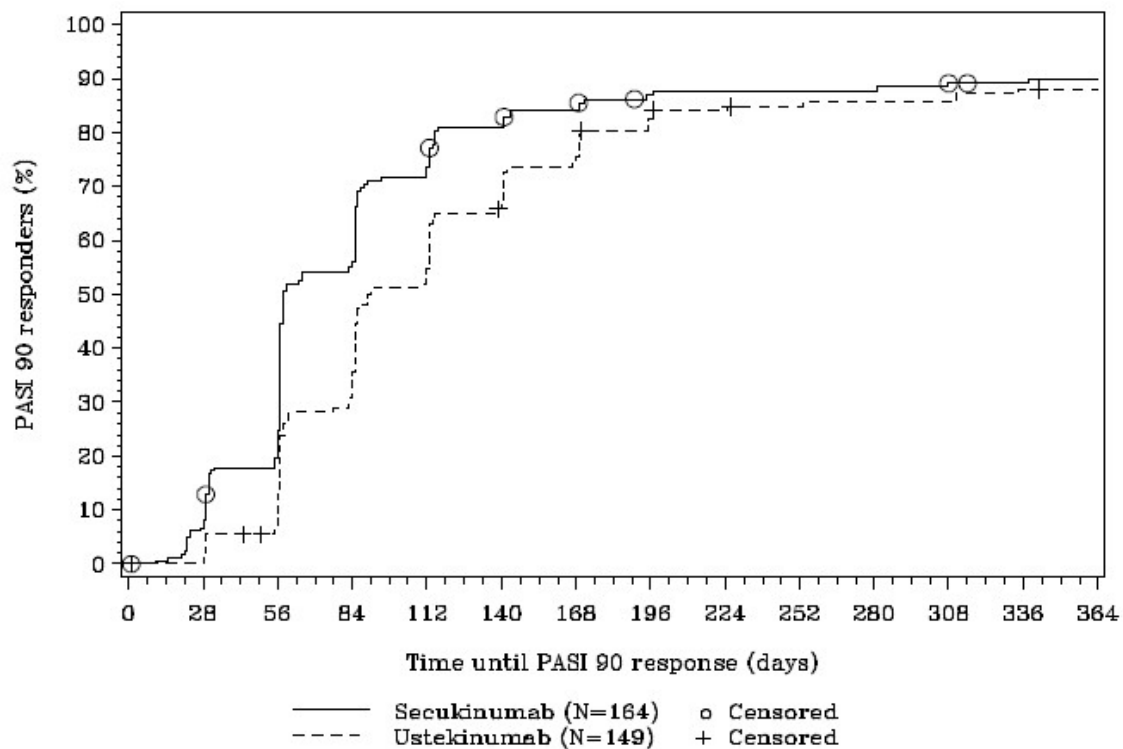
Logrank test: p-value = 0,007 **

** : p < 0,05; * : p < 0,1

Censoring occurs one day after the last regular visit. Discontinued patients are censored at day of discontinuation. Patients without any response assessment are censored at day 1

Analysis population: A2317 FAS subpopulation B (Patients with ((PASI > 10 or BSA > 10) and DL-QI > 10) and lack of efficacy or lack of tolerability or contraindication to at least 1 conventional systemic psoriasis treatment)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI 100 Remission – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab



Patients at risk (Secukinumab/Ustekinumab): Day 0: 164/149, Day 28: 150/146, Day 56: 122/126, Day 84: 71/94, Day 112: 43/66, Day 140: 30/47, Day 168: 24/35, Day 196: 18/24, Day 224: 17/21, Day 252: 17/19, Day 280: 17/18, Day 308: 14/18, Day 336: 13/15, Day 364: 12/14

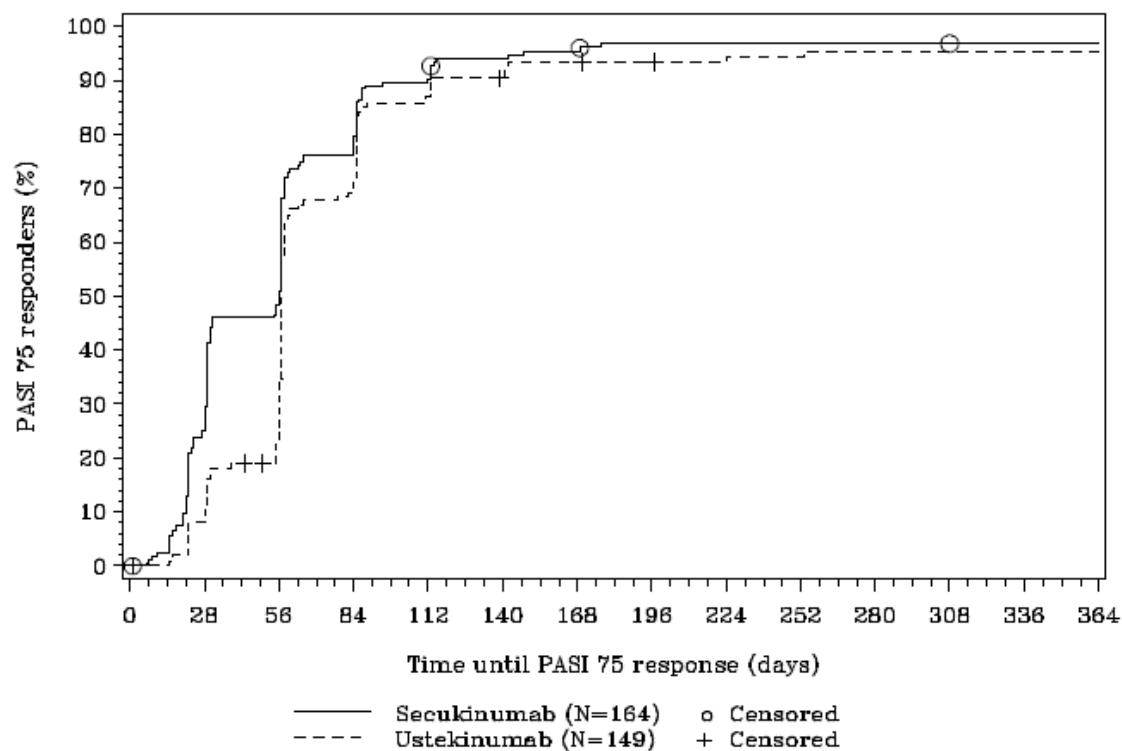
Logrank test: p-value = 0,003 **

** : $p < 0,05$; * : $p < 0,1$

Censoring occurs one day after the last regular visit. Discontinued patients are censored at day of discontinuation. Patients without any response assessment are censored at day 1

Analysis population: A2317 FAS subpopulation B (Patients with ((PASI > 10 or BSA > 10) and DL-QI > 10) and lack of efficacy or lack of tolerability or contraindication to at least 1 conventional systemic psoriasis treatment)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI90 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab



Patients at risk (Secukinumab/Ustekinumab): Day 0: 164/149, Day 28: 115/132, Day 56: 80/95, Day 84: 33/41, Day 112: 16/19, Day 140: 9/13, Day 168: 7/9, Day 196: 4/8, Day 224: 4/6, Day 252: 4/6, Day 280: 4/5, Day 308: 3/5, Day 336: 3/5, Day 364: 3/5

Logrank test: p-value = 0,008 **

** : $p < 0,05$; * : $p < 0,1$

Censoring occurs one day after the last regular visit. Discontinued patients are censored at day of discontinuation. Patients without any response assessment are censored at day 1

Analysis population: A2317 FAS subpopulation B (Patients with ((PASI > 10 or BSA > 10) and DL-QI > 10) and lack of efficacy or lack of tolerability or contraindication to at least 1 conventional systemic psoriasis treatment)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PASI75 Response – RCT, direkter Vergleich: Secukinumab vs. Ustekinumab