



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Secukinumab

Vom 18. Februar 2021

**Inhalt**

|           |                                                                                                          |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss.....</b>                                                                | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage .....                                                                                    | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....                                                                         | 3         |
| 3.        | Bürokratiekosten .....                                                                                   | 13        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....                                                                                   | 13        |
| 5.        | Beschluss.....                                                                                           | 15        |
| 6.        | Anhang.....                                                                                              | 24        |
| 6.1       | Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....                                                                 | 24        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren.....</b>                                                                          | <b>31</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen.....                                                                                | 31        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....                                                                             | 31        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                      | 31        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....                                                                                    | 31        |
| 2.2.1     | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....                 | 31        |
| 2.2.2     | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in<br>Frage kommenden Patientengruppen ..... | 31        |
| 2.2.3     | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                | 31        |
| 2.2.4     | Therapiekosten.....                                                                                      | 31        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>                         | <b>32</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....                                                              | 33        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung.....                                                                      | 37        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....                                            | 38        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende<br>Angaben der Offenlegungserklärung .....    | 38        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....                                                | 40        |
| 5.1       | Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....                                                                 | 40        |
| 5.2       | Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....                                                               | 85        |

|           |                                                                                                               |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3       | Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH .....                                                                     | 89         |
| 5.4       | Stellungnahme: UCB Pharma GmbH .....                                                                          | 94         |
| 5.5       | Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate<br>mbH .....                                 | 98         |
| 5.6       | Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller<br>e.V.....                                   | 105        |
| 5.7       | Stellungnahme: BVDD.....                                                                                      | 110        |
| 5.8       | Stellungnahme: Dr. med. Ralph von Kiedrowski für Berufsverband<br>der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. .... | 114        |
| 5.9       | Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche<br>Dermatologische Gesellschaft (DDG).....            | 121        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen .....</b>                                                                                          | <b>133</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....                                                                    | 133        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                             | 146        |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 31. Juli 2020 hat Cosentyx die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. August 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Secukinumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Secukinumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Secukinumab (Cosentyx) gemäß Fachinformation**

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):**

neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe für Kinder und Jugendliche zugelassen:
- Ciclosporin
  - Methotrexat
  - die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab und Etanercept
  - die *Interleukin-Inhibitoren* Ustekinumab und Ixekizumab
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind in Deutschland die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab und Etanercept (schwere Form der Plaque-Psoriasis) sowie der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis) zugelassen. Anhand der Evidenz lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der drei Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.

Dem IL-17A-Inhibitor Ixekizumab wurde erst kürzlich eine Zulassung in der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen erteilt, so dass dieser derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann.

Die Anwendung des Wirkstoffs Ciclosporin (schwere Form der Plaque-Psoriasis) wird gemäß Zulassung für Kinder unter 16 Jahren nicht empfohlen. Da Ciclosporin somit für einen überwiegenden Patientenanteil der Kinder und Jugendlichen keine Therapieoption darstellt und zudem nicht empfohlen wird, ist Ciclosporin nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Demzufolge werden für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept vor.

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Secukinumab die Ergebnisse der Studie CAIN457A2310 vorgelegt.

Bei der Studie CAIN457A2310 handelt es sich um eine randomisierte Parallelgruppenstudie, in der Secukinumab in zwei unterschiedlichen Dosierungen mit Etanercept und Placebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis verglichen wurde. Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers angezeigt sein, entweder weil die Patientinnen und Patienten auf topische Therapien, systemische Therapien oder Fototherapie nicht ausreichend angesprochen oder weil sie die beiden letztgenannten nicht vertragen hatten. Die Behandlung in den Secukinumab-Armen und im Placeboarm erfolgte zu Beginn über einen Zeitraum von 12 Wochen doppelblind, die Behandlung mit Etanercept war nur für die Erheber der objektiven Endpunkte verblindet. Patienten der Placebo-Gruppe, die am Ende der doppelblinden Studienphase kein Ansprechen gemäß *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) 75 erreicht hatten, wurden randomisiert (geringe Dosis/hohe Dosis) auf Secukinumab umgestellt (sekundäre Secukinumab-Arme). Der Zeitraum für direkt vergleichend erhobene Daten zwischen Secukinumab und Etanercept beträgt somit 52 Wochen (primäre Secukinumab-Arme) bzw. 40 Wochen (sekundäre Secukinumab-Arme). Der Schweregrad der Erkrankung war in der Studie definiert über einen PASI  $\geq 20$ , einem *Investigator's Global Assessment* (IGA)-Score von 4 und einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) von  $\geq 10\%$ . Eine systemische Therapie sollte nach Einschätzung des Prüfers angezeigt sein. Die Gesamtpopulation der Studie umfasste 162 Kinder und Jugendliche, die den vier Studienarmen 1:1:1:1 randomisiert zugewiesen wurden.

Für die Nutzenbewertung werden nur die erhobenen Daten mit der niedrigeren Dosierung von Secukinumab berücksichtigt, da nur diese weitgehend der zugelassenen Dosierung entsprechen.

Die Daten der sekundären Secukinumab-Arme sind mit Unsicherheiten behaftet. Die Behandlungsdauer war 12 Wochen kürzer als im primären Secukinumab-Arm bzw. Etanercept-Arm und die Daten aus der initialen Behandlung mit Placebo gingen ebenfalls in die Auswertung mit ein. Aufgrund potentieller Einflüsse auf die Ergebnisse aller Endpunkte werden die Daten aus den sekundären Secukinumab-Armen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es wurde weiterhin für die Bewertung des Zusatznutzens vorwiegend die Teilpopulation der Patienten berücksichtigt, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung zugelassen ist (Sensitivitätsanalyse C). Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen haben. Die Studienergebnisse der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) werden zusätzlich dargestellt. Diese beinhaltet den Vergleich der primären Secukinumab-Behandlungsarme vs. dem Etanercept-Arm. Der Vergleichsarm enthält im Gegensatz zur Sensitivitätsanalyse C alle in die Studie eingeschlossenen mit Etanercept behandelten Patientinnen und Patienten, die gemäß Einschätzung der Prüferin/ des Prüfers für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Es liegen somit vergleichende Daten von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept für einen Zeitraum von 52 Wochen vor. Da jedoch

entsprechend der Fachinformation von Etanercept vorgesehen ist, dass Patienten maximal für einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt werden, werden vorrangig die 24-Wochendaten für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Studienergebnisse für den Zeitraum 52 Wochen werden ergänzend dargestellt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

In der Studie CAIN457A2310 traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. 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. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich zu Woche 24 in beiden Analysen (Sensitivitätsanalyse C und Hauptanalyse) ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Secukinumab gegenüber Etanercept. Auch anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigt sich in beiden Analysen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab gegenüber Etanercept.

Der Anteil der Patienten in der relevanten Population (Sensitivitätsanalyse C) mit einer Verbesserung des PASI-Scores zu Woche 52 um jeweils 100%, 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede von Secukinumab gegenüber Etanercept. Bei den zusätzlich dargestellten Daten verbleibt zu Woche 52 in der Hauptanalyse verbleibt lediglich beim PASI 90 ein statistisch signifikanter Vorteil von Secukinumab.

#### Lebensqualität

##### *Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)-Response*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des CDLQI erhoben. Beim CDLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 16 Jahren mit dermatologischen Erkrankungen. Für den CDLQI (CDLQI 0 oder 1) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Secukinumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, wurde die Studie CAIN457A2310 vorgelegt.

Für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis zeigt sich sowohl in der Sensitivitätsanalyse wie in der Hauptanalyse in der Endpunktkategorie Morbidität sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % zu Woche 24 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept.

Bei den Endpunktkategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigt sich für Secukinumab gegenüber Etanercept weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf die untersuchten Morbiditätsendpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie CAIN457A2310, einer randomisierten Parallelgruppenstudie, die Studie hatte ein offenes Design wobei die Erheber der objektiven Endpunkte verblindet waren.

Ein Teil der eingeschlossenen Patienten konnte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht entsprechend der Zulassung angewendet wurde. Es erfolgte deshalb die Einschränkung auf die Auswertung der Sensitivitätsanalyse C.

Entsprechend der Zulassung von Etanercept sollte bei fehlendem Ansprechen nach 12 Wochen die Therapie abgebrochen werden. Aus den Studiendaten der Studie CAIN457A2310 geht hervor, dass ca. ein Drittel aller Patienten kein PASI75 Ansprechen zu Woche 12 erreicht hat. Dies führt zu einem potenziell hohen Verzerrungspotential, da Patienten möglicherweise weiter mit Etanercept behandelt wurden, anstatt auf eine andere ggf. wirksamere Therapie zu wechseln.

Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die untersuchte Studienpopulation umfänglich die Patienten im Anwendungsgebiet adressiert. Es erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Secukinumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Secukinumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, wurde die Studie CAIN457A2310 vorgelegt. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich zu Woche 24 sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90% jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab. In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigt sich für Secukinumab gegenüber Etanercept weder ein Vor- noch ein Nachteil.

Somit ergeben sich für Secukinumab bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis positive Effekte in der Morbidität ohne Nachteile in der Lebensqualität und im Nebenwirkungsprofil.



Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die sich aus den Einschränkungen beim Etanercept-Vergleichsarm ergeben, wird in der Gesamtschau daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Etanercept festgestellt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab<sup>2</sup> im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet und zumindest bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf)

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Etanercept zur Behandlung der Plaque-Psoriasis ist laut Fachinformation für 24 Wochen vorgesehen, eine erneute Behandlung mit Etanercept kann jedoch indiziert sein.

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie    | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr | Behandlungsdauer/Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/Jahr |
|-----------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                  |                                  |                                    |                              |
| Secukinumab                 | 1 x monatlich    | 12                               | 1                                  | 12                           |

<sup>2</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. Januar 2021

| Bezeichnung der Therapie       | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--------------------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                  |                                   |                                     |                               |
| Adalimumab                     | 1 x alle 14 Tage | 26,1                              | 1                                   | 26,1                          |
| Etanercept                     | 1 x alle 7 Tage  | 24                                | 1                                   | 24                            |
| Ustekinumab                    | 1 x alle 84 Tage | 4,3                               | 1                                   | 4,3                           |

### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 6 < 7-Jährigen: 23,6 kg und von 17 < 18-Jährigen: 67,0 kg).<sup>3</sup>

Initiale Induktionsschemata bleiben generell für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

| Bezeichnung der Therapie       | Dosierung/ Anwendung                     | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                                          |                                 |                                            |                                |                                              |
| Secukinumab                    | <u>≤ 50 kg/KG:</u><br>75 mg              | 75 mg                           | 1 x 150 mg                                 | 12                             | 12 x 150 mg                                  |
|                                | <u>≥ 50 kg/KG:</u><br>150 mg -<br>300 mg | 150 mg -<br>300 mg              | 1 x 150 mg -<br>2 x 150 mg                 |                                | 12 x 150 mg -<br>24 x 150 mg                 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                                          |                                 |                                            |                                |                                              |
| Adalimumab                     | 20 mg -<br>40 mg                         | 20 mg -<br>40 mg                | 1 x 20 mg -<br>1 x 40 mg                   | 26,1<br>26,1                   | 26,1 x 20 mg -<br>26,1 x 40 mg               |
| Etanercept                     | 0,8 mg/kg<br>KG                          | 20 mg -                         | 1 x 25 mg -                                | 24                             | 24 x 25 mg -                                 |
|                                | ab 62,5 kg<br>KG                         | 50 mg                           | 1 x 50 mg                                  | 24                             | 24 x 50 mg                                   |
| Ustekinumab                    | 18,8 mg-<br>45 mg                        | 18,8 mg-<br>45 mg               | 1 x 45 mg                                  | 4,3                            | 4,3 x 45 mg                                  |

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                   | Packungsg<br>röße | Kosten<br>(Apotheken<br>abgabe-<br>preis) | Rabatt<br>§ 130<br>SGB V | Rabatt<br>§ 130a<br>SGB V | Kosten<br>nach<br>Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschrie<br>bener<br>Rabatte |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                |                   |                                           |                          |                           |                                                                          |
| Secukinumab 150 mg                                                                                                                                                                                                         | 1 PIJ             | 890,58 €                                  | 1,77 €                   | 0,00 €                    | 888,81 €                                                                 |
| Secukinumab 150 mg                                                                                                                                                                                                         | 6 PEN             | 5.173,49 €                                | 1,77 €                   | 0,00 €                    | 5.171,72 €                                                               |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                             |                   |                                           |                          |                           |                                                                          |
| Adalimumab 20 mg                                                                                                                                                                                                           | 1 ILO             | 255,95 €                                  | 1,77 €                   | 13,56 €                   | 240,62 €                                                                 |
| Adalimumab 40 mg                                                                                                                                                                                                           | 6 ILO             | 2.804,66 €                                | 1,77 €                   | 156,90 €                  | 2.645,99 €                                                               |
| Etanercept 25 mg <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                              | 24 TRS            | 4.290,44 €                                | 1,77 €                   | 345,36 €                  | 3.943,31 €                                                               |
| Etanercept 50 mg <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                              | 12 ILO            | 4.231,41 €                                | 1,77 €                   | 340,54 €                  | 3.889,10 €                                                               |
| Ustekinumab 45 mg                                                                                                                                                                                                          | 1 IFE             | 5.258,42 €                                | 1,77 €                   | 297,03 €                  | 4.959,62 €                                                               |
| Ustekinumab 45 mg                                                                                                                                                                                                          | 1 ILO             | 5.258,42 €                                | 1,77 €                   | 297,03 €                  | 4.959,62 €                                                               |
| Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel |                   |                                           |                          |                           |                                                                          |

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

---

<sup>4</sup> Festbetrag

Für einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Etanercept, und Ustekinumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab nicht erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab und Etanercept eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ustekinumab hingegen nicht erforderlich, und fallen zudem bei der Anwendung von Secukinumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls regelhaft nicht an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>5</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

| Bezeichnung der Therapie                 | Bezeichnung der Leistung                                                                                                                                                                                            | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patient pro Jahr |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Secukinumab |                                                                                                                                                                                                                     |        |                    |                             |
| entfällt                                 |                                                                                                                                                                                                                     |        |                    |                             |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie           |                                                                                                                                                                                                                     |        |                    |                             |
| Adalimumab<br>Etanercept<br>Ustekinumab  | Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670) | 1      | 58,00 €            | 58,00 €                     |
| Adalimumab<br>Etanercept<br>Ustekinumab  | Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)                                                                                                                                                                                  | 1      | 16,24 €            | 16,24 €                     |
| Adalimumab                               | HBs-Antigen                                                                                                                                                                                                         | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                      |

<sup>5</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-011l\\_S3\\_Hepatitis\\_B\\_Virusinfektionen\\_Prophylaxe\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Leistung                     | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|----------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------|
| Etanercept               | (GOP 32781)                                  |        |                    |                             |
|                          | anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>6</sup> | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                      |
|                          | anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)              | 1      | 5,90 €             | 5,90 €                      |
|                          | HBV-DNA (GOP 32823) <sup>7</sup>             | 1      | 89,50 €            | 89,50 €                     |

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. August 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Secukinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Januar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

<sup>6</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

<sup>7</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

| <b>Sitzung</b>              | <b>Datum</b>                       | <b>Beratungsgegenstand</b>                                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Mai 2019                        | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                        |
| AG § 35a                    | 6. Januar 2021                     | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung                    |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Januar 2021                    | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a                    | 20. Januar 2021<br>3. Februar 2021 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens                  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Februar 2021                    | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage                                                           |
| Plenum                      | 18. Februar 2021                   | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL                                               |

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. März 2021 (BAnz AT 21.04.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nr. 12 folgende Angaben angefügt:**

## **Secukinumab**

Beschluss vom: 18. Februar 2021

In Kraft getreten am: 18. Februar 2021

BAnz AT 06.05.2021 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juli 2020):**

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **13. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Etanercept:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen



## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>8</sup>

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ↔                                       | Es traten keine Todesfälle auf                        |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ↑                                       | Vorteil in der Hautsymptomatik                        |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |                                         |                                                       |

Studienergebnisse der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24:

#### Mortalität

| Endpunkt<br>(Woche 24)                   | Secukinumab    |                                              | Etanercept     |                                              | Secukinumab<br>vs. Etanercept |
|------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
|                                          | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | RR [95 %-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Gesamtmortalität</b>                  |                |                                              |                |                                              |                               |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>          | 40             | 0 (0)                                        | 41             | 0 (0)                                        | -                             |
| Sensitivitäts-<br>analyse C <sup>c</sup> | 31             | 0 (0)                                        | 26             | 0 (0)                                        | -                             |

#### Morbidität

| Endpunkt<br>(Woche 24)      | Secukinumab    |                                              | Etanercept     |                                              | Secukinumab<br>vs. Etanercept |
|-----------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
|                             | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | RR [95 %-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Remission (PASI 100)</b> |                |                                              |                |                                              |                               |

<sup>8</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-78) und dem Addendum (A21-02) sofern nicht anders indiziert.

|                                          |    |             |    |             |                              |
|------------------------------------------|----|-------------|----|-------------|------------------------------|
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>          | 40 | 22,6 (56,5) | 41 | 9,3 (22,6)  | 2,50 [1,32; 4,74];<br>0,005  |
| Sensitivitäts-<br>analyse C <sup>c</sup> | 31 | 15,6 (50,3) | 26 | 3,2 (12,5)  | 4,06 [1,33; 12,38];<br>0,014 |
| <b>Response (PASI 90)</b>                |    |             |    |             |                              |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>          | 40 | 33,8 (84,4) | 41 | 19,6 (47,7) | 1,77 [1,24; 2,52];<br>0,002  |
| Sensitivitäts-<br>analyse C <sup>c</sup> | 31 | 24,8 (79,9) | 26 | 10,5 (40,4) | 1,98 [1,19; 3,29];<br>0,009  |
| <b>Response (PASI 75)</b>                |    |             |    |             |                              |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>          | 40 | 38,0 (94,9) | 41 | 26,9 (65,6) | 1,45 [1,14; 1,83];<br>0,002  |
| Sensitivitäts-<br>analyse C <sup>c</sup> | 31 | 29,0 (93,5) | 26 | 13,8 (53,1) | 1,76 [1,20; 2,58];<br>0,004  |

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt<br>(Woche 24)                                  | Secukinumab    |                                              | Etanercept     |                                              | Secukinumab<br>vs. Etanercept |
|---------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                         | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | RR [95 %-KI];<br>p-Wert       |
| <b>CDLQI (0 oder 1), ≤ 16 Jahre</b>                     |                |                                              |                |                                              |                               |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                         | 25             | 13,6 (54,2)                                  | 28             | 8,6 (30,6)                                   | 1,77 [0,90; 3,51];<br>0,100   |
| Sensitivitäts-<br>analyse C <sup>c</sup>                | 19             | 9,6 (50,3)                                   | 17             | 3,0 (17,7)                                   | 2,85 [0,92; 8,77];<br>0,068   |
| <b>CDLQI (0 oder 1), alle Altersgruppen<sup>d</sup></b> |                |                                              |                |                                              |                               |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                         | 40             | 21,9 (54,9)                                  | 41             | 18,7 (45,5)                                  | 1,21 [0,77; 1,88];<br>0,411   |
| Sensitivitäts-<br>analyse C <sup>c</sup>                | 31             | 15,9 (51,4)                                  | 26             | 9,0 (34,5)                                   | 1,49 [0,79; 2,83];<br>0,221   |

### Nebenwirkungen<sup>e</sup>

| Endpunkt<br>(Woche 24)                              | Secukinumab    |                                              | Etanercept     |                                              | Secukinumab vs.<br>Etanercept                |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>                 |                |                                              |                |                                              |                                              |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                     | 40             | 29 (72,5)                                    | 41             | 30 (73,2)                                    | -                                            |
| Sensitivitäts-<br>analyse C <sup>c</sup>            | 31             | 21 (67,7)                                    | 26             | 20 (76,9)                                    | -                                            |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b> |                |                                              |                |                                              |                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |           |    |           |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|----|-----------|--------------------------------|
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 | 2 (5,0)   | 41 | 5 (12,2)  | 0,41 [0,08; 1,99];<br>0,432    |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 31 | 2 (6,5)   | 26 | 5 (19,2)  | 0,34 [0,07; 1,59];<br>0,228    |
| <b>Abbruch wegen UEs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |           |    |           |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 | 0 (0)     | 41 | 1 (2,4)   | 0,34 [0,01; 8,14];<br>> 0,999  |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 31 | 0 (0)     | 26 | 1 (3,8)   | 0,28 [0,01; 6,63];<br>0,456    |
| <b>Infektionen<sup>f</sup> (SOC, UEs)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |           |    |           |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 | 24 (60,0) | 41 | 20 (48,8) | 1,23 [0,82; 1,84];<br>0,375    |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 31 | 17 (54,8) | 26 | 15 (57,7) | 0,95 [0,60; 1,50];<br>> 0,999  |
| <b>Infektionen<sup>f</sup> (SOC, SUEs)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |           |    |           |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 | 1 (2,5)   | 41 | 0 (0)     | 3,07 [0,13; 73,28];<br>0,494   |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 31 | 1 (3,2)   | 26 | 0 (0)     | 2,53 [0,11; 59,63];<br>> 0,999 |
| <b>Tumore<sup>g</sup> (SMQ, UEs)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |           |    |           |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 | 0 (0)     | 41 | 0 (0)     | -                              |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 31 | 0 (0)     | 26 | 0 (0)     | -                              |
| <p>a. Bei der Auswertung der Instrumente PASI und CDLQI wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt; aufgrund der Multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Ansprechern. Anzahl (Anteil %) ersetztter Werte pro Behandlungsarm (Secukinumab vs. Etanercept) bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hauptanalyse: 1 (2,5 %) vs. 4 (9,8 %)</li> <li>– Sensitivitätsanalyse C: 1 (3,2 %) vs. 3 (11,5 %)</li> </ul> </li> <li>• CDLQI <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hauptanalyse, ≤ 16 Jahre: 1 (4,0 %) vs. 1 (3,5 %)</li> <li>– Sensitivitätsanalyse C, ≤ 16 Jahre: 1 (5,3 %) vs. 0 (0 %)</li> <li>– Hauptanalyse: 2 (5,0 %) vs. 2 (4,9 %)</li> <li>– Sensitivitätsanalyse C: 2 (6,5 %) vs. 1 (3,8 %)</li> </ul> </li> </ul> <p>b. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: &lt; 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm</p> <p>c. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: &lt; 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm, davon ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung Etanercept zugelassen ist</p> <p>d. Der CDLQI ist nur für Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren validiert. Auswertungen, die Daten der 16- bis 18-jährigen einschließen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>e. Der pU legt Ergebnisse zu Endpunkten zu Nebenwirkungen einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse vor. Welche Ereignisse der pU als krankheitsspezifisch erachtet ist im Modul 4 seines Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse sind identisch.</p> <p>f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).</p> <p>g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ, UEs).</p> |    |           |    |           |                                |

Verwendete Abkürzungen:  
 CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall;  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie CAIN457A2310 zu Woche 52:

### Mortalität

| Endpunkt<br>(Woche 52)                          | Secukinumab    |                                              | Etanercept     |                                              | Secukinumab<br>vs. Etanercept |
|-------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                 | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | RR [95 %-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Gesamtmortalität</b>                         |                |                                              |                |                                              |                               |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                 | 40             | 0 (0)                                        | 41             | 0 (0)                                        | -                             |
| <i>Sensitivitäts-<br/>analyse C<sup>c</sup></i> | 31             | 0 (0)                                        | 26             | 0 (0)                                        | -                             |

### Morbidität

| Endpunkt<br>(Woche 52)                          | Secukinumab    |                                              | Etanercept     |                                              | Secukinumab<br>vs. Etanercept |
|-------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                 | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | RR [95 %-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Remission (PASI 100)</b>                     |                |                                              |                |                                              |                               |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                 | 40             | 16,3 (40,7)                                  | 41             | 9,5 (23,2)                                   | 1,76 [0,88; 3,49];<br>0,108   |
| <i>Sensitivitäts-<br/>analyse C<sup>c</sup></i> | 31             | 11,3 (36,4)                                  | 26             | 4,3 (16,5)                                   | 2,22 [0,81; 6,13];<br>0,123   |
| <b>Response (PASI 90)</b>                       |                |                                              |                |                                              |                               |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                 | 40             | 30,6 (76,5)                                  | 41             | 21,9 (53,5)                                  | 1,43 [1,02; 2,02];<br>0,041   |
| <i>Sensitivitäts-<br/>analyse C<sup>c</sup></i> | 31             | 23,6 (76,2)                                  | 26             | 13,5 (52,0)                                  | 1,47 [0,95; 2,26];<br>0,082   |
| <b>Response (PASI 75)</b>                       |                |                                              |                |                                              |                               |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                 | 40             | 35,9 (89,8)                                  | 41             | 30,0 (73,1)                                  | 1,23 [0,98; 1,54];<br>0,074   |
| <i>Sensitivitäts-<br/>analyse C<sup>c</sup></i> | 31             | 26,9 (86,8)                                  | 26             | 17,2 (66,3)                                  | 1,31 [0,95; 1,82];<br>0,103   |

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt<br>(Woche 52) | Secukinumab | Etanercept | Secukinumab<br>vs. Etanercept |
|------------------------|-------------|------------|-------------------------------|
|------------------------|-------------|------------|-------------------------------|

|                                                         | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | RR [95 %-KI]; p-Wert     |
|---------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| <b>CDLQI (0 oder 1), ≤ 16 Jahre</b>                     |                |                                           |                |                                           |                          |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                               | 25             | 17,1 (68,6)                               | 28             | 14,3 (51,0)                               | 1,35 [0,84; 2,15]; 0,215 |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                    | 19             | 12,1 (63,9)                               | 17             | 6,6 (38,8)                                | 1,65 [0,81; 3,39]; 0,170 |
| <b>CDLQI (0 oder 1), alle Altersgruppen<sup>d</sup></b> |                |                                           |                |                                           |                          |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                               | 40             | 21,8 (54,6)                               | 41             | 21,8 (53,3)                               | 1,02 [0,68; 1,55]; 0,908 |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                    | 31             | 16,8 (54,3)                               | 26             | 10,4 (40,0)                               | 1,36 [0,75; 2,45]; 0,309 |

### Nebenwirkungen<sup>e</sup>

| Endpunkt (Woche 52)                                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept  |
|-----------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | RR [95 %-KI]; p-Wert        |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>                 |                |                                           |                |                                           |                             |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                           | 40             | 34 (85,0)                                 | 41             | 34 (82,9)                                 | -                           |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                | 31             | 25 (80,6)                                 | 26             | 24 (92,3)                                 | -                           |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b> |                |                                           |                |                                           |                             |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                           | 40             | 3 (7,5)                                   | 41             | 5 (12,2)                                  | 0,62 [0,16; 2,40]; 0,712    |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                | 31             | 3 (9,7)                                   | 26             | 5 (19,2)                                  | 0,50 [0,13; 1,91]; 0,448    |
| <b>Abbruch wegen UEs</b>                            |                |                                           |                |                                           |                             |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                           | 40             | 1 (2,5)                                   | 41             | 1 (2,4)                                   | 1,03 [0,07; 15,83]; > 0,999 |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                | 31             | 1 (3,2)                                   | 26             | 1 (3,8)                                   | 0,84 [0,06; 12,76]; > 0,999 |
| <b>Infektionen<sup>f</sup> (SOC, UEs)</b>           |                |                                           |                |                                           |                             |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                           | 40             | 30 (75,0)                                 | 41             | 27 (65,9)                                 | 1,14 [0,86; 1,51]; 0,467    |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                | 31             | 21 (67,7)                                 | 26             | 19 (73,1)                                 | 0,93 [0,66; 1,30]; 0,774    |
| <b>Infektionen<sup>f</sup> (SOC, SUEs)</b>          |                |                                           |                |                                           |                             |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                           | 40             | 1 (2,5)                                   | 41             | 0 (0)                                     | 3,07 [0,13; 73,28]; 0,494   |
| Sensitivitäts-analyse C <sup>c</sup>                | 31             | 1 (3,2)                                   | 26             | 0 (0)                                     | 2,53 [0,11; 59,63]; > 0,999 |

| <b>Tumore<sup>9</sup> (SMQ, UEs)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |       |    |       |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|----|-------|---|
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 40 | 0 (0) | 41 | 0 (0) | - |
| <i>Sensitivitäts-analyse C<sup>c</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 31 | 0 (0) | 26 | 0 (0) | - |
| <p>a. Bei der Auswertung der Instrumente PASI und CDLQI wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt; aufgrund der Multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Ansprechern. Anzahl (Anteil %) ersetztter Werte pro Behandlungsarm (Secukinumab vs. Etanercept) bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hauptanalyse: 1 (2,5 %) vs. 4 (9,8 %)</li> <li>– Sensitivitätsanalyse C: 1 (3,2 %) vs. 3 (11,5 %)</li> </ul> </li> <li>• CDLQI <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hauptanalyse, ≤ 16 Jahre: 1 (4,0 %) vs. 1 (3,5 %)</li> <li>– Sensitivitätsanalyse C, ≤ 16 Jahre: 1 (5,3 %) vs. 0 (0 %)</li> <li>– Hauptanalyse: 2 (5,0 %) vs. 2 (4,9 %)</li> <li>– Sensitivitätsanalyse C: 2 (6,5 %) vs. 1 (3,8 %)</li> </ul> </li> </ul> <p>b. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: &lt; 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm</p> <p>c. primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: &lt; 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm, davon ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung Etanercept zugelassen ist</p> <p>d. Der CDLQI ist nur für Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren validiert. Auswertungen, die Daten der 16- bis 18-jährigen einschließen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>e. Der pU legt Ergebnisse zu Endpunkten zu Nebenwirkungen einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse vor. Welche Ereignisse der pU als krankheitsspezifisch erachtet ist im Modul 4 seines Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse sind identisch.</p> <p>f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).</p> <p>g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ, UEs).</p> <p>Verwendete Abkürzungen:<br/> CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall;<br/> MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |    |       |    |       |   |

#### **14. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

ca. 270 – 2035 Patienten

#### **15. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf)

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

## 16. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

| Bezeichnung der Therapie             | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:         |                              |
| Secukinumab                          | 10.343,44 € - 20.686,88 €    |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:      |                              |
| Adalimumab                           | 6.280,18 € - 11.510,06 €     |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 180,64 €                     |
| Gesamt                               | 6.460,82 € - 11.690,70 €     |
| Etanercept                           | 3.943,31 € - 7.778,20 €      |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 180,64 €                     |
| Gesamt                               | 4.123,95 € - 7.958,84 €      |
| Ustekinumab                          | 21.326,37 €                  |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 74,24 €                      |
| Gesamt                               | 21.400,61 €                  |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

- I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**





**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Secukinumab  
(neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre)**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. März 2021 (BANZ AT 21.04.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nummer 12 folgende Angaben angefügt:

**Secukinumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juli 2020):

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

**13. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Etanercept:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Mortalität                         | ↔                                       | Es traten keine Todesfälle auf                        |
| Morbidität                         | ↑                                       | Vorteil in der Hautsymptomatik                        |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |
| Nebenwirkungen                     | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-78) und dem Addendum (A21-02) sofern nicht anders indiziert.



Studienergebnisse der Studie CAIN457A2310 zu Woche 24:

**Mortalität**

| Endpunkt (Woche 24)                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                           |
| Gesamtmortalität                    |                |                                           |                |                                           |                                                           |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>           | 40             | 0 (0)                                     | 41             | 0 (0)                                     | –                                                         |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup> | 31             | 0 (0)                                     | 26             | 0 (0)                                     | –                                                         |

**Morbidität**

| Endpunkt (Woche 24)                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                           |
| Remission (PASI 100)                |                |                                           |                |                                           |                                                           |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>           | 40             | 22,6 (56,5)                               | 41             | 9,3 (22,6)                                | 2,50 [1,32; 4,74];<br>0,005                               |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup> | 31             | 15,6 (50,3)                               | 26             | 3,2 (12,5)                                | 4,06 [1,33; 12,38];<br>0,014                              |

**Response (PASI 90)**

| Endpunkt (Woche 24)                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>           | 40             | 33,8 (84,4)                               | 41             | 19,6 (47,7)                               | 1,77 [1,24; 2,52];<br>0,002                           |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup> | 31             | 24,8 (79,9)                               | 26             | 10,5 (40,4)                               | 1,98 [1,19; 3,29];<br>0,009                           |

**Response (PASI 75)**

| Endpunkt (Woche 24)                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>           | 40             | 38,0 (94,9)                               | 41             | 26,9 (65,6)                               | 1,45 [1,14; 1,83];<br>0,002                           |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup> | 31             | 29,0 (93,5)                               | 26             | 13,8 (53,1)                               | 1,76 [1,20; 2,58];<br>0,004                           |

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

| Endpunkt (Woche 24)                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                           |
| CDLQI (0 oder 1), ≤ 16 Jahre        |                |                                           |                |                                           |                                                           |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>           | 25             | 13,6 (54,2)                               | 28             | 8,6 (30,6)                                | 1,77 [0,90; 3,51];<br>0,100                               |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup> | 19             | 9,6 (50,3)                                | 17             | 3,0 (17,7)                                | 2,85 [0,92; 8,77];<br>0,068                               |

**CDLQI (0 oder 1), alle Altersgruppen<sup>d</sup>**

| Endpunkt (Woche 24)                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>           | 40             | 21,9 (54,9)                               | 41             | 18,7 (45,5)                               | 1,21 [0,77; 1,88];<br>0,411                           |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup> | 31             | 15,9 (51,4)                               | 26             | 9,0 (34,5)                                | 1,49 [0,79; 2,83];<br>0,221                           |

**Nebenwirkungen<sup>e</sup>**

| Endpunkt (Woche 24)          | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                              | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>    | 40             | 29 (72,5)                                 | 41             | 30 (73,2)                                 | –                                                     |



| Endpunkt (Woche 24)                          | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|----------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                              | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup>          | 31             | 21 (67,7)                                 | 26             | 20 (76,9)                                 | –                                                     |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                    | 40             | 2 (5,0)                                   | 41             | 5 (12,2)                                  | 0,41 [0,08; 1,99];<br>0,432                           |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup>          | 31             | 2 (6,5)                                   | 26             | 5 (19,2)                                  | 0,34 [0,07; 1,59];<br>0,228                           |
| Abbruch wegen UEs                            |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                    | 40             | 0 (0)                                     | 41             | 1 (2,4)                                   | 0,34 [0,01; 8,14];<br>> 0,999                         |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup>          | 31             | 0 (0)                                     | 26             | 1 (3,8)                                   | 0,28 [0,01; 6,63];<br>0,456                           |
| Infektionen <sup>f</sup> (SOC, UEs)          |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                    | 40             | 24 (60,0)                                 | 41             | 20 (48,8)                                 | 1,23 [0,82; 1,84];<br>0,375                           |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup>          | 31             | 17 (54,8)                                 | 26             | 15 (57,7)                                 | 0,95 [0,60; 1,50];<br>> 0,999                         |
| Infektionen <sup>f</sup> (SOC, SUEs)         |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                    | 40             | 1 (2,5)                                   | 41             | 0 (0)                                     | 3,07 [0,13; 73,28];<br>0,494                          |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup>          | 31             | 1 (3,2)                                   | 26             | 0 (0)                                     | 2,53 [0,11; 59,63];<br>> 0,999                        |
| Tumore <sup>g</sup> (SMQ, UEs)               |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| Hauptanalyse <sup>b</sup>                    | 40             | 0 (0)                                     | 41             | 0 (0)                                     | –                                                     |
| Sensitivitätsanalyse C <sup>c</sup>          | 31             | 0 (0)                                     | 26             | 0 (0)                                     | –                                                     |

a Bei der Auswertung der Instrumente PASI und CDLQI wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt; aufgrund der Multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Ansprechern. Anzahl (Anteil %) ersetzter Werte pro Behandlungsarm (Secukinumab vs. Etanercept) bei

- PASI
  - Hauptanalyse: 1 (2,5 %) vs. 4 (9,8 %)
  - Sensitivitätsanalyse C: 1 (3,2 %) vs. 3 (11,5 %)
- CDLQI
  - Hauptanalyse, ≤ 16 Jahre: 1 (4,0 %) vs. 1 (3,5 %)
  - Sensitivitätsanalyse C, ≤ 16 Jahre: 1 (5,3 %) vs. 0 (0 %)
  - Hauptanalyse: 2 (5,0 %) vs. 2 (4,9 %)
  - Sensitivitätsanalyse C: 2 (6,5 %) vs. 1 (3,8 %)

b primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm

c primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm, davon ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung Etanercept zugelassen ist

d Der CDLQI ist nur für Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren validiert. Auswertungen, die Daten der 16- bis 18-jährigen einschließen werden ergänzend dargestellt.

e Der pU legt Ergebnisse zu Endpunkten zu Nebenwirkungen einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse vor. Welche Ereignisse der pU als krankheitsspezifisch erachtet ist im Modul 4 seines Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse sind identisch.

f Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).

g Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ, UEs).

Verwendete Abkürzungen:

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis



Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie CAIN457A2310 zu Woche 52:

**Mortalität**

| Endpunkt (Woche 52)                       | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                           | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| <b>Gesamtmortalität</b>                   |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>           | 40             | 0 (0)                                     | 41             | 0 (0)                                     | –                                                     |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i> | 31             | 0 (0)                                     | 26             | 0 (0)                                     | –                                                     |

**Morbidität**

| Endpunkt (Woche 52)                       | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                           | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| <b>Remission (PASI 100)</b>               |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>           | 40             | 16,3 (40,7)                               | 41             | 9,5 (23,2)                                | 1,76 [0,88; 3,49];<br>0,108                           |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i> | 31             | 11,3 (36,4)                               | 26             | 4,3 (16,5)                                | 2,22 [0,81; 6,13];<br>0,123                           |

**Response (PASI 90)**

|                                           |    |             |    |             |                             |
|-------------------------------------------|----|-------------|----|-------------|-----------------------------|
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>           | 40 | 30,6 (76,5) | 41 | 21,9 (53,5) | 1,43 [1,02; 2,02];<br>0,041 |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i> | 31 | 23,6 (76,2) | 26 | 13,5 (52,0) | 1,47 [0,95; 2,26];<br>0,082 |

**Response (PASI 75)**

|                                           |    |             |    |             |                             |
|-------------------------------------------|----|-------------|----|-------------|-----------------------------|
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>           | 40 | 35,9 (89,8) | 41 | 30,0 (73,1) | 1,23 [0,98; 1,54];<br>0,074 |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i> | 31 | 26,9 (86,8) | 26 | 17,2 (66,3) | 1,31 [0,95; 1,82];<br>0,103 |

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

| Endpunkt (Woche 52)                       | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                           | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| <b>CDLQI (0 oder 1), ≤ 16 Jahre</b>       |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>           | 25             | 17,1 (68,6)                               | 28             | 14,3 (51,0)                               | 1,35 [0,84; 2,15];<br>0,215                           |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i> | 19             | 12,1 (63,9)                               | 17             | 6,6 (38,8)                                | 1,65 [0,81; 3,39];<br>0,170                           |

**CDLQI (0 oder 1), alle Altersgruppen<sup>d</sup>**

|                                           |    |             |    |             |                             |
|-------------------------------------------|----|-------------|----|-------------|-----------------------------|
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>           | 40 | 21,8 (54,6) | 41 | 21,8 (53,3) | 1,02 [0,68; 1,55];<br>0,908 |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i> | 31 | 16,8 (54,3) | 26 | 10,4 (40,0) | 1,36 [0,75; 2,45];<br>0,309 |

**Nebenwirkungen<sup>e</sup>**

| Endpunkt (Woche 52)                 | Secukinumab    |                                           | Etanercept     |                                           | Secukinumab vs. Etanercept<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                                       |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b> |                |                                           |                |                                           |                                                       |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>     | 40             | 34 (85,0)                                 | 41             | 34 (82,9)                                 | –                                                     |



| Endpunkt (Woche 52)                                 | Secukinumab    |                                              | Etanercept     |                                              | RR [95 %-KI];<br>p-Wert        |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                     | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                                |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i>           | 31             | 25 (80,6)                                    | 26             | 24 (92,3)                                    | –                              |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b> |                |                                              |                |                                              |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                     | 40             | 3 (7,5)                                      | 41             | 5 (12,2)                                     | 0,62 [0,16; 2,40];<br>0,712    |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i>           | 31             | 3 (9,7)                                      | 26             | 5 (19,2)                                     | 0,50 [0,13; 1,91];<br>0,448    |
| <b>Abbruch wegen UEs</b>                            |                |                                              |                |                                              |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                     | 40             | 1 (2,5)                                      | 41             | 1 (2,4)                                      | 1,03 [0,07; 15,83];<br>> 0,999 |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i>           | 31             | 1 (3,2)                                      | 26             | 1 (3,8)                                      | 0,84 [0,06; 12,76];<br>> 0,999 |
| <b>Infektionen<sup>f</sup> (SOC, UEs)</b>           |                |                                              |                |                                              |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                     | 40             | 30 (75,0)                                    | 41             | 27 (65,9)                                    | 1,14 [0,86; 1,51];<br>0,467    |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i>           | 31             | 21 (67,7)                                    | 26             | 19 (73,1)                                    | 0,93 [0,66; 1,30];<br>0,774    |
| <b>Infektionen<sup>f</sup> (SOC, SUEs)</b>          |                |                                              |                |                                              |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                     | 40             | 1 (2,5)                                      | 41             | 0 (0)                                        | 3,07 [0,13; 73,28];<br>0,494   |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i>           | 31             | 1 (3,2)                                      | 26             | 0 (0)                                        | 2,53 [0,11; 59,63];<br>> 0,999 |
| <b>Tumore<sup>g</sup> (SMQ, UEs)</b>                |                |                                              |                |                                              |                                |
| <i>Hauptanalyse<sup>b</sup></i>                     | 40             | 0 (0)                                        | 41             | 0 (0)                                        | –                              |
| <i>Sensitivitätsanalyse C<sup>c</sup></i>           | 31             | 0 (0)                                        | 26             | 0 (0)                                        | –                              |

a Bei der Auswertung der Instrumente PASI und CDLQI wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation ersetzt; aufgrund der Multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Ansprechern. Anzahl (Anteil %) ersetzt Werte pro Behandlungsarm (Secukinumab vs. Etanercept) bei

– PASI

– Hauptanalyse: 1 (2,5 %) vs. 4 (9,8 %)

– Sensitivitätsanalyse C: 1 (3,2 %) vs. 3 (11,5 %)

– CDLQI

– Hauptanalyse, ≤ 16 Jahre: 1 (4,0 %) vs. 1 (3,5 %)

– Sensitivitätsanalyse C, ≤ 16 Jahre: 1 (5,3 %) vs. 0 (0 %)

– Hauptanalyse: 2 (5,0 %) vs. 2 (4,9 %)

– Sensitivitätsanalyse C: 2 (6,5 %) vs. 1 (3,8 %)

b primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm

c primärer Secukinumab-Behandlungsarm (Dosierung gemäß Fachinformation: < 50 kg KG: 75 mg; ≥ 50 kg KG: 150 mg) vs. Etanercept-Arm, davon ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung Etanercept zugelassen ist

d Der CDLQI ist nur für Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren validiert. Auswertungen, die Daten der 16- bis 18-jährigen einschließen werden ergänzend dargestellt.

e Der pU legt Ergebnisse zu Endpunkten zu Nebenwirkungen einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse vor. Welche Ereignisse der pU als krankheitsspezifisch erachtet ist im Modul 4 seines Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse einschließlich und abzüglich der krankheitsspezifischen Ereignisse sind identisch.

f Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).

g Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ, UEs).

Verwendete Abkürzungen:

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis



14. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

ca. 270 bis 2 035 Patienten

15. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf)

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

16. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

| Bezeichnung der Therapie             | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:         |                              |
| Secukinumab                          | 10 343,44 € – 20 686,88 €    |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:      |                              |
| Adalimumab                           | 6 280,18 € – 11 510,06 €     |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 180,64 €                     |
| Gesamt                               | 6 460,82 € – 11 690,70 €     |
| Etanercept                           | 3 943,31 € – 7 778,20 €      |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 180,64 €                     |
| Gesamt                               | 4 123,95 € – 7 958,84 €      |
| Ustekinumab                          | 21 326,37 €                  |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 74,24 €                      |
| Gesamt                               | 21 400,61 €                  |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Secukinumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Januar 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.



## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre) - Gen



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Secukinumab
- **Handelsname:** Cosentyx
- **Therapeutisches Gebiet:** Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.  
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-577)

##### Modul 1

(PDF 304,18 kB)

##### Modul 2

(PDF 288,53 kB)

##### Modul 3B

(PDF 958,72 kB)

##### Modul 3D

(PDF 655,03 kB)

##### Modul 3E

(PDF 682,88 kB)

##### Modul 4B

(PDF 5,58 MB)

##### Modul 4B – Anhang 1

(PDF 15,20 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/591/>

01.12.2020 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre) - Gen

### **Modul 4B – Anhang 2**

(PDF 14.15 MB)

### **Modul 4D**

(PDF 1.42 MB)

### **Modul 4E**

(PDF 3.65 MB)

### **Modul 4E – Anhang 1**

(PDF 2.20 MB)

### **Modul 4E – Anhang 2**

(PDF 2.24 MB)

### **Modul 4E – Anhang 3**

(PDF 2.42 MB)

### **Modul 4E – Anhang 4**

(PDF 1.29 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 2.58 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Secukinumab (Cosentyx®)

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab

Stand der Information: Mai 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2020 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 439.14 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
  - Mündliche Anhörung: 11.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Secukinumab - 2020-09-01-D-577*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2015 (Verfahren abgeschlossen)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/591/>

01.12.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre) - Gen  
Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.03.2017 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)  
Verfahren vom 01.09.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.01.2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Secukinumab\_E\_PP Kinder**

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                                                                              | Eingangsdatum |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Novartis Pharma GmbH                                                                      | 22.12.2120    |
| Lilly Deutschland GmbH                                                                    | 15.12.2020    |
| Almirall Hermal GmbH                                                                      | 22.12.2020    |
| UCB Pharma GmbH                                                                           | 21.12.2020    |
| Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH                                     | 22.12.2020    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.                                     | 22.12.2020    |
| BVDD - Dr. Klaus Strömer                                                                  | 22.12.2020    |
| Dr. med. Ralph von Kiedrowski für<br>Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. | 22.12.2020    |
| Prof. Dr. Matthias Augustin für<br>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)            | 22.12.2020    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name                                                                     | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Novartis Pharma GmbH                                                                   |         |         |         |         |         |         |
| Kress, Hr. Dr.                                                                         | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Wasmuth, Hr. Dr.                                                                       | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Biermann, Fr. Dr.                                                                      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Marx, Fr. Dr.                                                                          | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Lilly Deutschland GmbH                                                                 |         |         |         |         |         |         |
| Fotiou, Hr. Dr.                                                                        | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Görgen, Hr.                                                                            | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Almirall Hermal GmbH                                                                   |         |         |         |         |         |         |
| Sandner, Hr.                                                                           | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Sickold, Fr. Dr.                                                                       | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| UCB Pharma GmbH                                                                        |         |         |         |         |         |         |
| Häck, Hr. Dr.                                                                          | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      |
| Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH                                  |         |         |         |         |         |         |
| Bahr, Hr.                                                                              | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Henk, Hr.                                                                              | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.                                  |         |         |         |         |         |         |
| Rasch, Hr. Dr.                                                                         | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Dr. med. Ralph von Kiedrowski für Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. |         |         |         |         |         |         |
| von Kiedrowski, Hr. Dr.                                                                | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |

| Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) |      |    |    |    |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|----|----|----|------|------|
| Augustin, Hr. Prof.<br>Dr.                                                  | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
|                                                                             |      |    |    |    |      |      |

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH**

|                   |                       |
|-------------------|-----------------------|
| Datum             | 22. Dezember 2020     |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab/Cosentyx® |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH  |



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Seit dem 31. Juli 2020 ist Secukinumab mit dem Handelsnamen Cosentyx® zugelassen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 27. August 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab eingereicht. Am 1. September 2020 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 1. Dezember 2020 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A20-78 als Bericht Nr. 1004 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Cosentyx® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

- 1) Umsetzung der Fachinformation zu Etanercept in der Studie CAIN457A2310
  - Behandlungsdauer über 24 Wochen hinaus
  - Weiterbehandlung von Patienten ohne ausreichendes Ansprechen nach 12 Wochen
  - Patienten ohne vorherige systemische Therapie oder Fototherapie
- 2) Dosierung von Secukinumab
- 3) Inkonsistente Angaben zu Protokollverletzungen
- 4) Dosierungsfehler

## Zusammenfassung

- 1) **Umsetzung der Fachinformation zu Etanercept in der Studie CAIN457A2310:** Die Fachinformation von Etanercept ist hinsichtlich der Behandlungsdauer korrekt umgesetzt. Zum einen ist die Fortführung der Behandlung über 24 Wochen gemäß Zulassung nicht ausgeschlossen. Zum anderen war eine Überprüfung des Therapieansprechens nach patientenindividuellen Kriterien mit entsprechender Konsequenz für die Behandlung durch den Prüfarzt jederzeit möglich. Die Patienten des Etanercept-Arms wurden nach medizinischer Indikation über 12 bzw. 24 Wochen hinaus behandelt. Die zusätzlichen Auswertungen zur Berücksichtigung des Vorbehandlungsstatus zeigen mit der Gesamtstudie konsistente Effekte von Secukinumab gegenüber Etanercept. Die Studie CAIN457A2310 bzw. die mit dem Dossier eingereichten Auswertungen sind daher hinsichtlich des Einsatzes von Etanercept für die Nutzenbewertung geeignet und entsprechend heranzuziehen. Aus der Auswertung der Gesamtpopulation ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Secukinumab im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, der durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt wird.
- 2) **Dosierung von Secukinumab:** Die Head-to-Head-Studie CAIN457A2310 bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis konnte in der zugelassenen niedrigen Dosierung von Secukinumab einen Vorteil gegenüber Etanercept zeigen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine Überlegenheit gegenüber Etanercept auch bei flexibel eingesetzter Dosiserhöhung besteht. In der hohen Dosis ist das Sicherheitsprofil ähnlich günstig.
- 3) **Inkonsistente Angaben zu Protokollverletzungen:** Die Angaben in Studienbericht und EPAR umfassen bereits Patienten nach Woche 52. Die Angaben im Dossier sind begrenzt auf den für das Dossier relevanten Zeitraum bis Woche 52.
- 4) **Dosierungsfehler:** Da ein ausreichend großer zeitlicher Abstand zwischen Dosierungsfehler und Auswertungszeitpunkt gegeben ist, wird die Ergebnissicherheit der

Auswertung zu Woche 52 durch den Dosierungsfehler zu den Wochen 13, 14 und 15 nicht eingeschränkt.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|-----------------------------------------------------|
|                      |                                                     |
|                      |                                                     |
|                      |                                                     |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seiten<br>15 bis<br>18 | <p>Anmerkung:</p> <p><b><u>Umsetzung der Fachinformation zu Etanercept in der Studie CAIN457A2310</u></b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass Etanercept in der Studie CAIN457A2310 nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation angewendet worden sei. Dabei nennt es folgende Punkte (Seiten 15 bis 18 des IQWiG-Berichts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäß Fachinformation liege die maximale Behandlungsdauer bei 24 Wochen.</li> <li>• In der Studie seien Patienten ohne ausreichendes Ansprechen nach 12 Wochen weiterbehandelt worden.</li> <li>• Es seien Patienten ohne vorherige systemische Therapie oder Fototherapie eingeschlossen worden.</li> </ul> <p>Das IQWiG stellt dazu fest, dass die Studie aufgrund des Vorgehens bei Nichtansprechen und der Dauer der Behandlung mit Etanercept nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet sei. Weiter stellt das IQWiG fest, dass ausschließlich die Sensitivitätsanalysen B und C eine für beide Wirkstoffe (Anm: Secukinumab und Etanercept) hinsichtlich der Vortherapie zugelassene Population abbilden und</p> | <p>Ein Teil der eingeschlossenen Patienten konnte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht entsprechend der Zulassung angewendet wurde. Es erfolgte deshalb die Einschränkung auf die Auswertung der Sensitivitätsanalyse C.</p> <p>Entsprechend der Zulassung von Etanercept sollte bei fehlendem Ansprechen nach 12 Wochen die Therapie abgebrochen werden. Aus den Studiendaten der Studie CAIN457A2310 geht hervor, dass ca. ein Drittel aller Patienten kein PASI75 Ansprechen zu Woche 12 erreicht hat. Dies führt zu einem potenziell hohen Verzerrungspotential, da Patienten möglicherweise weiter mit Etanercept behandelt wurden, anstatt auf eine andere ggf. wirksamere Therapie zu wechseln.</p> <p>Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die untersuchte Studienpopulation umfänglich die Patienten im Anwendungsgebiet adressiert.</p> |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>eine zusätzliche Auswertung insbesondere der Sensitivitätsanalyse C für alle Endpunkte zu Woche 24 notwendig sei.</p> <p>Im Folgenden soll auf die genannten drei Aspekte sowie die in diesem Zusammenhang nachgereichten Analysen näher eingegangen werden.</p> <p><b>Behandlungsdauer über 24 Wochen hinaus.</b></p> <p>Das IQWiG gibt auf Seite 17 des Bewertungsberichts an, dass Kinder und Jugendliche gemäß Fachinformation von Etanercept für maximal 24 Wochen behandelt werden sollen. Es konstatiert daher mit Bezug auf die Fachinformation von Etanercept, dass bei einer Studiendauer von 52 Wochen alle Patienten nach dem Zeitpunkt von 24 Wochen außerhalb der Zulassung behandelt worden seien. Eine Fortführung über weitere 28 Wochen führe gemäß IQWiG dazu, dass Patienten ohne Ansprechen weiterhin eine unwirksame Therapie erhielten und außerdem Patienten mit Ansprechen weiterbehandelt und dem Risiko von unerwünschten Ereignissen ausgesetzt würden. Das IQWiG erwähnt aber auch, dass eine erneute Behandlung möglich sei.</p> <p>Hierzu ist von Seiten der Novartis Pharma GmbH Folgendes anzumerken:</p> <p>Der G-BA hat im Beratungsgespräch zur Indikation Plaque-Psoriasis eine Studiendauer von einem Jahr nahegelegt. Gemäß G-BA wird</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>„bei einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis (...) eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet; eine längere Studiendauer ist jedoch prinzipiell zu begrüßen. (...) Vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufes und einer jahreszeitlich bedingten Fluktuation der Krankheitsaktivität der Plaque-Psoriasis sollte die Studiendauer zur Untersuchung von Langzeiteffekten ein Jahr umfassen“ (1).</p> <p>Wegen ihres chronischen Verlaufs kann die Erkrankung auch bei initialem Ansprechen auf eine Therapie nicht unbehandelt bleiben, insbesondere, da es sich im Anwendungsgebiet von Etanercept um Patienten mit einer schweren Erkrankung handelt, die in der Regel mit topischen Mitteln alleine nicht adäquat behandelt werden können. Die Literatur zeigt, dass es bei bis zu 60 % der Patienten bei einem Absetzen der Etanercept-Therapie zu einem Rückfall kommt (2). Bei Langzeitbehandlung mit Etanercept in Studien über 24 Wochen hinaus blieb bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen sowohl die klinische Wirksamkeit als auch das günstige Sicherheitsprofil nach Woche 24 erhalten (3-5). In einer Studie wurde zudem gezeigt, dass sich die Lebensqualität der Patienten nach Woche 24 noch deutlich verbesserte (6). Das Sicherheitsprofil von Etanercept war dabei über den gesamten Zeitraum konstant günstig. Die stabile Erhaltung des Therapieeffekts über die initialen 24 Wochen hinaus wurde dabei als großer Vorteil berichtet. Ähnlich stellt sich dies auch in der Studie CAIN457A2310 dar. Die Fortführung der Behandlung mit Etanercept über 24 Wochen hinaus</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>trotz eines erreichten PASI100-Ansprechens führte im weiteren Verlauf zu keinem erhöhten Sicherheitsrisiko.</p> <p>Gemäß Fachinformation von Etanercept ergibt sich die Möglichkeit einer Weiterbehandlung, wie auch vom IQWiG im Bewertungsbericht erwähnt. Eine Fortführung der Behandlung über 24 Wochen hinaus widerspricht demnach nicht der Fachinformation von Etanercept.</p> <p>Eine Fortführung der Behandlung war in der Studie nicht zwingend. Das Protokoll sah vor, dass Patienten jederzeit aufgrund von Sicherheitsbedenken oder mangelnder Wirksamkeit die Studie oder die Studienmedikation abbrechen konnten. Im Studienprotokoll waren dafür keine festen Kriterien definiert, da es zum einen keinen konsentierten therapeutischen Zielwert bei pädiatrischer Psoriasis gibt, und zum anderen dadurch patientenindividuelle Entscheidungen zum größtmöglichen Nutzen für den Patienten ermöglicht wurden. Ein Abbruch der Therapie war also jederzeit möglich, wenn dies nach Einschätzung des Prüfarztes angezeigt war. In der Induktionsphase der Studie (Wochen 1 bis 12) hat 1 Patient die Etanercept-Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. In der Erhaltungsphase (Wochen 13 bis 52) haben 3 Patienten die Etanercept-Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit bzw. 1 Patient wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen.</p> <p>Da die Anwendung von Etanercept über 24 Wochen hinaus gemäß Fachinformation prinzipiell möglich ist und eine Beendigung der</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Behandlung auch in der Studie jederzeit möglich war, sofern dies medizinisch angezeigt war, wurde Etanercept zulassungskonform eingesetzt. Daher ist die Studie CAIN457A2310 aus Sicht der Novartis Pharma GmbH für die Nutzenbewertung geeignet und heranzuziehen.</p> <p>Der Empfehlung des IQWiG folgend wird eine Auswertung der Endpunkte zu Wirksamkeit und Sicherheit zu Woche 24 für alle im Dossier dargestellten Populationen mit der Stellungnahme nachgereicht. Die Auswertungen sind in Anlage 1 bis 4 zu finden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die im Dossier und in der Stellungnahme enthaltenen Daten.</p> |                                                     |



Tabelle 1: Übersicht über Daten in Dossier und Stellungnahme

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        | Dossier | Stellungnahme |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|---------------|
| <b>Patientencharakteristika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hauptanalyse           | ✓       | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse A | ✓       | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse B | ✓       | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse C | ✓       | ✓             |
| <b>Patientendisposition<br/>(inkl. Studienabbrüche bis Woche 24)</b>                                                                                                                                                                                                                               | Hauptanalyse           |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse A |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse B |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse C |         | ✓             |
| <b>Patientendisposition<br/>(inkl. Studienabbrüche bis Woche 52)</b>                                                                                                                                                                                                                               | Hauptanalyse           | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse A | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse B | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse C | ✓       |               |
| <b>Endpunkte Wirksamkeit Woche 24</b>                                                                                                                                                                                                                                                              | Hauptanalyse           |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse A |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse B |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse C |         | ✓             |
| <b>Endpunkte Wirksamkeit Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                              | Hauptanalyse           | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse A | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse B | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse C |         | ✓             |
| <b>Endpunkte Sicherheit bis Woche 24</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | Hauptanalyse           |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse A |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse B |         | ✓             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse C |         | ✓             |
| <b>Endpunkte Sicherheit bis Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | Hauptanalyse           | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse A | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse B | ✓       |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sensitivitätsanalyse C | ✓       |               |
| Hauptanalyse = Studiengesamtpopulation; Sensitivitätsanalyse A = Prüfung des Pooling-Ansatzes in der Gesamtpopulation; Sensitivitätsanalyse B = Etanercept-zulassungskonforme Population mit Pooling-Ansatz; Sensitivitätsanalyse C = Etanercept-zulassungskonforme Population ohne Pooling-Ansatz |                        |         |               |

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Auswertungen zu Woche 24 zusammenfassend dargestellt. Eine ausführliche Darstellung ist im Anhang zu finden (Tabelle 5 bis Tabelle 16). Die vollständigen Tabellenbände inklusive der Subgruppenanalysen sind als Anlagen 1 bis 4 beigefügt. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist hierzu jedoch anzumerken, dass die Auswertung zu Woche 52 aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die besser geeignete Auswertung darstellt.

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                            |             |                         |             |                         |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|-------------|--|--|--|--------------|--|-------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|--|--|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|---|---|---|--|---|---|---|---|-----------------|---|--|---|--|---|--|---|---|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|------------------|---|---|---|--|---|---|---|---|----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------------|--|--|---|--|---|--|---|--|--|
|                      | <p>Die Auswertungen zu Woche 24 zeigen statistisch signifikante Unterschiede in folgenden Endpunkten:</p> <p>Tabelle 2: Übersicht der statistisch signifikanten Endpunkte der Auswertung zu Woche 24</p> <table><tr><th>Endpunkt</th><th colspan="8">Secukinumab vs. Etanercept</th></tr><tr><th></th><th colspan="2">Hauptanalyse</th><th colspan="2">Sensitivitäts-analyse A</th><th colspan="2">Sensitivitäts-analyse B</th><th colspan="2">Sensitivitäts-analyse C</th></tr><tr><th></th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th></tr><tr><td>BSA-Veränderung</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>BSA-0%-Response</td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>PASI-Veränderung</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>PASI50-Response</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>PASI75-Response</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>PASI90-Response</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>PASI100-Response</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>IGA-mod-0/1-Response</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>CDLQI-Veränderung</td><td></td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td></tr></table> <p>BSA: Body Surface Area [Betroffene Körperoberfläche]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab.</p> <p>+       Vorteil von Secukinumab</p> <p>-       Nachteil von Secukinumab</p> | Endpunkt                                                | Secukinumab vs. Etanercept |             |                         |             |                         |             |  |  |  | Hauptanalyse |  | Sensitivitäts-analyse A |  | Sensitivitäts-analyse B |  | Sensitivitäts-analyse C |  |  | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | BSA-Veränderung | + | + | + |  | + | + | + | + | BSA-0%-Response | + |  | + |  | + |  | + | + | PASI-Veränderung | + | + | + | + | + | + | + | + | PASI50-Response | + | + | + | + | + | + | + | + | PASI75-Response | + | + | + | + | + | + | + | + | PASI90-Response | + | + | + | + | + | + | + | + | PASI100-Response | + | + | + |  | + | + | + | + | IGA-mod-0/1-Response | + | + | + | + | + | + | + | + | CDLQI-Veränderung |  |  | + |  | + |  | + |  |  |
| Endpunkt             | Secukinumab vs. Etanercept                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                         |                            |             |                         |             |                         |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
|                      | Hauptanalyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                         | Sensitivitäts-analyse A    |             | Sensitivitäts-analyse B |             | Sensitivitäts-analyse C |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
|                      | SEC<br>niedrig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEC<br>hoch                                             | SEC<br>niedrig             | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig          | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig          | SEC<br>hoch |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| BSA-Veränderung      | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                       | +                          |             | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| BSA-0%-Response      | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                         | +                          |             | +                       |             | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| PASI-Veränderung     | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                       | +                          | +           | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| PASI50-Response      | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                       | +                          | +           | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| PASI75-Response      | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                       | +                          | +           | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| PASI90-Response      | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                       | +                          | +           | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| PASI100-Response     | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                       | +                          |             | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| IGA-mod-0/1-Response | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                       | +                          | +           | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |
| CDLQI-Veränderung    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                         | +                          |             | +                       |             | +                       |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                 |   |   |   |  |   |   |   |   |                 |   |  |   |  |   |  |   |   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |   |   |   |  |   |   |   |   |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                   |  |  |   |  |   |  |   |  |  |

**Weiterbehandlung von Patienten ohne ausreichendes Ansprechen nach 12 Wochen.**

Die Fachinformation von Etanercept sieht vor, dass die Behandlung bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, abgebrochen wird. Aus den Angaben aus Modul 4 E, wonach insgesamt 40 von 41 Etanercept-Patienten nach der Induktionsphase von 12 Wochen die Behandlung fortgesetzt haben, schließt das IQWiG, dass eine Prüfung des Ansprechens mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen zu Woche 12 nicht vorgesehen gewesen sei. Es verweist in diesem Zusammenhang auf Daten des EPAR, wonach zu Woche 12 insgesamt 33,1 % der Patienten im Etanercept-Arm kein PASI75-Ansprechen erreicht hatten.

Hierzu ist Folgendes anzumerken:

Das Nichterreichen des PASI75-Ansprechens ist kein konsentiertes Absetzkriterium einer systemischen Therapie bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis. Weder die Fachinformation von Etanercept noch die S2k-Leitlinie definieren genau, was als Nichtansprechen mit entsprechender therapeutischer Konsequenz zu werten ist (7, 8). Vielmehr ist die Bewertung eine patientenindividuelle Entscheidung unter Einbeziehung verschiedener Kriterien einschließlich des Hautbilds und der Lebensqualität, aber auch des bisherigen individuellen Krankheitsverlaufs. Eine Studie, die harte Absetzkriterien vorgibt, würde weder der Fachinformation von Etanercept noch der S2k-Leitlinie entsprechen.

Die dem Versorgungsalltag entsprechende patientenindividuelle Entscheidung ist in der Studie umgesetzt, indem das Protokoll vorsah, dass Patienten jederzeit aufgrund von Sicherheitsbedenken oder mangelnder Wirksamkeit die Behandlung oder die Studienteilnahme abbrechen konnten. Die Entscheidung konnte

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>sowohl vom Arzt als auch vom Patienten bzw. dessen Vormund selbst getroffen werden (9). In der Induktionsphase der Studie (Wochen 1 bis 12) hat 1 Patient die Etanercept-Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. In der Erhaltungsphase (Wochen 13 bis 52) haben 3 Patienten die Etanercept-Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit bzw. 1 Patient wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen.</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass alle Patienten im Etanercept-Arm basierend auf patientenindividuellen Entscheidungen durch den Prüfarzt weiterbehandelt wurden oder die Behandlung begründet abgebrochen wurde.</p> <p>Die Dauer der Etanercept-Behandlung und deren Fortführung war daher in der Studie korrekt. Die Studie bzw. die im Dossier eingereichten Auswertungen zu Woche 52 sowie die nachgereichten Auswertungen zu Woche 24 sind für die Bewertung geeignet und daher für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><b>Patienten ohne vorherige systemische Therapie oder Fototherapie.</b></p> <p>Das IQWiG merkt auf Seite 15 des Bewertungsberichts an, dass in die Studie CAIN457A2310 „auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen (wurden), für die Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht zugelassen ist“ (Patienten ohne vorherige</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>systemische Therapie oder Fototherapie). Das IQWiG schreibt dazu auf Seite 17 weiter: „In der vorliegenden Situation bilden ausschließlich die Teilpopulationen der Sensitivitätsanalysen B und C des pU jeweils eine für beide Wirkstoffe zugelassene Population ab. Dabei sind in der Sensitivitätsanalyse B jedoch wie beschrieben Patientinnen und Patienten aus dem sekundären Secukinumab-Arm eingeschlossen, die zunächst für 12 Wochen mit Placebo behandelt wurden, bevor ihre aktive Therapie mit Secukinumab begonnen hat. Für die besser geeignete Sensitivitätsanalyse C legt der pU hingegen nicht für alle Endpunkte, sondern ausschließlich für die Endpunkte zu Nebenwirkungen Auswertungen vor.“</p> <p>Hierzu möchte die Novartis Pharma GmbH wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>Im hier relevanten Anwendungsgebiet handelt es sich um eine pädiatrische Population, was insbesondere hinsichtlich der wenigen zum Zeitpunkt der Studienkonzeption zur Verfügung stehenden, für das gesamte Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen eine Sondersituation darstellt. Damit geht die Schwierigkeit einher, eine geeignete Vergleichstherapie für eine Head-to-Head-Studie festzulegen.</p> <p>Keine der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die für die Indikation der pädiatrischen Plaque-Psoriasis definiert wurden, deckt das Anwendungsgebiet von Secukinumab vollständig ab. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Etanercept der einzige zugelassene Wirkstoff und auch als einziges Arzneimittel in der Behandlung der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen etabliert. Als Vergleichstherapie für die Head-to-Head-Studie zu Secukinumab wurde daher Etanercept festgelegt.</p> <p>Eine nachträgliche Anpassung der Auswertungspopulation an die Bestimmungen der Fachinformation führt zwangsläufig zu einer Verkleinerung der zu analysierenden Patientenpopulation und damit zu einem Verlust der Aussagekraft. Die größte Aussagesicherheit besitzt deshalb die Gesamtpopulation der Studie. Die eingereichten Sensitivitätsanalysen dienen der Bestätigung der Effekte aus der Hauptanalyse in verschiedenen Subpopulationen. Diese weiteren Auswertungen zeigen konsistente Ergebnisse (Abbildung 1 bis Abbildung 4), was die Robustheit der Resultate demonstriert und die Relevanz der Aussage aus der Gesamtpopulation unterstreicht.</p> <p>Im Dossier wurden ergänzend zur Auswertung der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) drei Sensitivitätsanalysen eingereicht (bezeichnet als Sensitivitätsanalysen A, B und C). Dies erfolgte mit folgender Rationale (Tabelle 3): Ein potenzieller Ausschluss der ausschließlich topisch vorbehandelten Patienten führt dazu, dass etwa 30 % weniger Patienten in die Analyse eingehen können. Um diesen Verlust in der Aussagekraft auszugleichen, wurden primäre Secukinumab-Patienten (Patienten, die Secukinumab von Studienbeginn an erhielten) mit den sekundären Secukinumab-Patienten (Placebo-Patienten, die nach</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                  |                        |                                  |              |                   |                 |          |                         |                                   |                 |          |                         |                                                                     |                 |          |                         |                                                                     |                                              |          |  |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------|-------------------|-----------------|----------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------|--|
|                         | <p>Woche 12 auf Secukinumab umgestellt wurden) zusammengefasst. Mit der Sensitivitätsanalyse A wurde die Ergebnistreue des Poolingansatzes anhand der Gesamtpopulation überprüft. In der Sensitivitätsanalyse B wurden Wirksamkeit und Sicherheit in der gemäß Etanercept-Fachinformation vorbehandelten Population unter Anwendung des Poolingansatzes ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse C betrachtete im Dossier lediglich das Sicherheitsprofil, da die Patienten der sekundären Secukinumab-Arme 12 Wochen kürzer mit Secukinumab behandelt wurden und die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse im Secukinumab-Arm der Sensitivitätsanalyse B daher potenziell unterschätzt sein könnte.</p> <p>Tabelle 3: Übersicht der Sensitivitätsanalysen</p> <table><tr><th></th><th>Beschreibung</th><th>Durchgeführte Analysen</th><th>N (SEC niedrig / SEC hoch / ETA)</th></tr><tr><td>Hauptanalyse</td><td>Studienpopulation</td><td>Efficacy+Safety</td><td>40/40/41</td></tr><tr><td>Sensitivitäts-analyse A</td><td>Gepoolt (SEC+PBO), alle Patienten</td><td>Efficacy+Safety</td><td>56/58/41</td></tr><tr><td>Sensitivitäts-analyse B</td><td>Gepoolt (SEC+PBO), Ausschluss Patienten mit topischer Vorbehandlung</td><td>Efficacy+Safety</td><td>39/42/26</td></tr><tr><td>Sensitivitäts-analyse C</td><td>Studienpopulation, Ausschluss Patienten mit topischer Vorbehandlung</td><td>Safety (Dossier)<br/>Efficacy (Stellungnahme)</td><td>31/28/26</td></tr></table> |                                                     | Beschreibung                     | Durchgeführte Analysen | N (SEC niedrig / SEC hoch / ETA) | Hauptanalyse | Studienpopulation | Efficacy+Safety | 40/40/41 | Sensitivitäts-analyse A | Gepoolt (SEC+PBO), alle Patienten | Efficacy+Safety | 56/58/41 | Sensitivitäts-analyse B | Gepoolt (SEC+PBO), Ausschluss Patienten mit topischer Vorbehandlung | Efficacy+Safety | 39/42/26 | Sensitivitäts-analyse C | Studienpopulation, Ausschluss Patienten mit topischer Vorbehandlung | Safety (Dossier)<br>Efficacy (Stellungnahme) | 31/28/26 |  |
|                         | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Durchgeführte Analysen                              | N (SEC niedrig / SEC hoch / ETA) |                        |                                  |              |                   |                 |          |                         |                                   |                 |          |                         |                                                                     |                 |          |                         |                                                                     |                                              |          |  |
| Hauptanalyse            | Studienpopulation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Efficacy+Safety                                     | 40/40/41                         |                        |                                  |              |                   |                 |          |                         |                                   |                 |          |                         |                                                                     |                 |          |                         |                                                                     |                                              |          |  |
| Sensitivitäts-analyse A | Gepoolt (SEC+PBO), alle Patienten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Efficacy+Safety                                     | 56/58/41                         |                        |                                  |              |                   |                 |          |                         |                                   |                 |          |                         |                                                                     |                 |          |                         |                                                                     |                                              |          |  |
| Sensitivitäts-analyse B | Gepoolt (SEC+PBO), Ausschluss Patienten mit topischer Vorbehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Efficacy+Safety                                     | 39/42/26                         |                        |                                  |              |                   |                 |          |                         |                                   |                 |          |                         |                                                                     |                 |          |                         |                                                                     |                                              |          |  |
| Sensitivitäts-analyse C | Studienpopulation, Ausschluss Patienten mit topischer Vorbehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Safety (Dossier)<br>Efficacy (Stellungnahme)        | 31/28/26                         |                        |                                  |              |                   |                 |          |                         |                                   |                 |          |                         |                                                                     |                 |          |                         |                                                                     |                                              |          |  |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile                     | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                            |             |                         |             |                         |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|-------------|--|--|--|--------------|--|-------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|--|--|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|------------------------------------|--|---|---|---|--|---|--|---|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------|--|--|--|---|--|---|--|--|-----------------|---|---|---|---|--|---|--|---|------------------|--|---|---|---|--|---|--|---|----------------------|--|--|---|--|---|---|--|---|----------------|--|--|--|--|--|---|--|--|--|
|                                     | <p>Die Auswertung aller Endpunkte für die Sensitivitätsanalyse C zu Woche 52 wird aufgrund der Nachfrage des IQWiG mit der Stellungnahme nachgereicht (Anlage 5). Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse ist in Tabelle 4 sowie in Tabelle 17 und Tabelle 18 des Anhangs zu finden.</p> <p>Tabelle 4: Übersicht der statistisch signifikanten Endpunkte der Auswertung zu Woche 52</p> <table><tr><th>Endpunkt</th><th colspan="8">Secukinumab vs. Etanercept</th></tr><tr><th></th><th colspan="2">Hauptanalyse</th><th colspan="2">Sensitivitäts-analyse A</th><th colspan="2">Sensitivitäts-analyse B</th><th colspan="2">Sensitivitäts-analyse C</th></tr><tr><th></th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th><th>SEC<br/>niedrig</th><th>SEC<br/>hoch</th></tr><tr><td>BSA-Veränderung<br/>BSA-0%-Response</td><td></td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>PASI-Veränderung<br/>PASI50-Response</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>PASI75-Response</td><td></td><td></td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PASI90-Response</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>PASI100-Response</td><td></td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>IGA-mod-0/1-Response</td><td></td><td></td><td>+</td><td></td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>CDLQI-Response</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>+</td><td></td><td></td></tr></table> | Endpunkt                                            | Secukinumab vs. Etanercept |             |                         |             |                         |             |  |  |  | Hauptanalyse |  | Sensitivitäts-analyse A |  | Sensitivitäts-analyse B |  | Sensitivitäts-analyse C |  |  | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig | SEC<br>hoch | BSA-Veränderung<br>BSA-0%-Response |  | + | + | + |  | + |  | + | PASI-Veränderung<br>PASI50-Response | + | + | + | + | + | + | + | + | PASI75-Response |  |  |  | + |  | + |  |  | PASI90-Response | + | + | + | + |  | + |  | + | PASI100-Response |  | + | + | + |  | + |  | + | IGA-mod-0/1-Response |  |  | + |  | + | + |  | + | CDLQI-Response |  |  |  |  |  | + |  |  |  |
| Endpunkt                            | Secukinumab vs. Etanercept                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     |                            |             |                         |             |                         |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
|                                     | Hauptanalyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                     | Sensitivitäts-analyse A    |             | Sensitivitäts-analyse B |             | Sensitivitäts-analyse C |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
|                                     | SEC<br>niedrig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SEC<br>hoch                                         | SEC<br>niedrig             | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig          | SEC<br>hoch | SEC<br>niedrig          | SEC<br>hoch |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
| BSA-Veränderung<br>BSA-0%-Response  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | +                                                   | +                          | +           |                         | +           |                         | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
| PASI-Veränderung<br>PASI50-Response | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                                                   | +                          | +           | +                       | +           | +                       | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
| PASI75-Response                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                            | +           |                         | +           |                         |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
| PASI90-Response                     | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                                                   | +                          | +           |                         | +           |                         | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
| PASI100-Response                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | +                                                   | +                          | +           |                         | +           |                         | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
| IGA-mod-0/1-Response                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     | +                          |             | +                       | +           |                         | +           |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |
| CDLQI-Response                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                            |             |                         | +           |                         |             |  |  |  |              |  |                         |  |                         |  |                         |  |  |                |             |                |             |                |             |                |             |                                    |  |   |   |   |  |   |  |   |                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |  |  |  |   |  |   |  |  |                 |   |   |   |   |  |   |  |   |                  |  |   |   |   |  |   |  |   |                      |  |  |   |  |   |   |  |   |                |  |  |  |  |  |   |  |  |  |



BSA: Body Surface Area [*Betroffene Körperoberfläche*]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab.

+ Vorteil von Secukinumab

- Nachteil von Secukinumab

Im Dossier wurde beschrieben, dass der als Pooling bezeichnete Ansatz geeignet ist und zu keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse führt. Die Gründe hierfür sind:

Die Zuordnung der sekundären Patienten auf die beiden Secukinumab-Gruppen erfolgte randomisiert und die Daten der sekundären Secukinumab-Patienten gingen ab Woche 1 in die Auswertungen ein. Hierdurch ist eine Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf die Baseline-Charakteristika sichergestellt. Die Beobachtungsdauern zwischen den Secukinumab-Armen und Etanercept im gepoolten Ansatz waren ähnlich, sodass auch hierdurch keine Verzerrungen zu erwarten sind.

Auch im Studienbericht zur Woche 52 auf Seite 99 wurde dargestellt (10), dass sich die PASI-Verläufe der sekundären Patienten bereits nach etwa 12 Wochen den der primären Patienten angleichen. Insbesondere in der Auswertung zu Woche 52 ist daher von keinem relevanten Effekt der Placebo-Phase auf die Wirksamkeit auszugehen.

Anhand der Sensitivitätsanalyse A wurde der Poolingansatz zusätzlich überprüft und es wurde gezeigt, dass es durch das Pooling in den Auswertungen zu Woche 24 und 52 zu keinen relevanten Verzerrungen kommt (Abbildung 1 bis Abbildung 4).

Analog dazu zeigen die Sensitivitätsanalysen B und C übereinstimmende Ergebnisse, wobei hier ausschließlich topisch vorbehandelte Patienten ausgeschlossen wurden und einmal mit (Sensitivitätsanalyse B) und einmal ohne (Sensitivitätsanalyse C) Poolingansatz analysiert wurde.

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Die Ergebnisse der Hauptanalyse und aller Sensitivitätsanalysen zeigen in allen Endpunkten zu Wirksamkeit und Sicherheit konsistente Effekte, die die Robustheit des Behandlungseffekts sowie dessen Unabhängigkeit vom Vorbehandlungsstatus bestätigen. In der Gesamtschau zeigen die Sensitivitätsanalysen keine Effektmodifikationen durch zusätzliche Betrachtungsweisen. Die Hauptanalyse ist uneingeschränkt aussagekräftig und deren Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens ausschlaggebend. Es ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Secukinumab im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen.</p> <p><b>Fazit:</b> Die Fachinformation von Etanercept ist hinsichtlich der Behandlungsdauer korrekt umgesetzt. Zum einen ist die Fortführung der Behandlung über 24 Wochen gemäß Zulassung nicht ausgeschlossen. Zum anderen war eine Überprüfung des Therapieansprechens nach patientenindividuellen Kriterien mit entsprechender Konsequenz für die Behandlung durch den Prüfarzt jederzeit möglich. Die Patienten des Etanercept-Arms wurden nach medizinischer Indikation über 12 bzw. 24 Wochen hinaus behandelt. Die nachgereichten Auswertungen zu Woche 24 bestätigen die Ergebnisse zu Woche 52. Ebenso zeigen die zusätzlichen Auswertungen mit der Gesamtstudie konsistente Effekte von Secukinumab gegenüber Etanercept. Die Studie bzw. die mit dem</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                      |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Dossier eingereichten Auswertungen sind hinsichtlich des Einsatzes von Etanercept für die Nutzenbewertung geeignet und entsprechend heranzuziehen. Aus der Auswertung der Gesamtpopulation ergibt sich ein Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab</b> im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, der durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Studie CAIN457A2310 ist für die Nutzenbewertung geeignet und daher heranzuziehen.</p>                                                                                                                                           |                                                                                                                                                          |
| Seite<br>18     | <p>Anmerkung:</p> <p><b><u>Dosierung von Secukinumab</u></b></p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bericht auf Seite 18 an, dass die Fachinformation von Secukinumab im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen in der Gewichtsklasse <math>\geq 50</math> kg lediglich die Option vorsehe, die Dosis zu erhöhen. In der Studie sei dieses Dosierungsschema aber nur teilweise abgebildet. Laut IQWiG entspreche der Behandlungsarm mit niedriger Dosis weitgehend den Vorgaben der Fachinformation, allerdings mit der Einschränkung, dass die Dosisflexibilität der Fachinformation in der Gewichtsklasse <math>\geq 50</math> kg fehle. Entsprechend</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Secukinumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>weist das IQWiG darauf hin, dass es Patienten in dieser Gewichtsklasse gegeben haben könnte, die von der Dosiserhöhung auf 300 mg hätten profitieren können.</p> <p>Die Position der Novartis Pharma GmbH ist hierzu wie folgt:</p> <p>Die Studie CAIN457A2310 war als Head-to-Head-Studie darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab im Vergleich zu Etanercept bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten. Dafür wurden in den jeweiligen Gewichtsklassen je eine niedrige und eine hohe Dosis untersucht:</p> <p>Behandlungsarm mit niedriger Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 25 kg Körpergewicht: 75 mg</li> <li>• ≥ 25 bis &lt; 50 kg Körpergewicht: 75 mg</li> <li>• ≥ 50 kg Körpergewicht: 150 mg</li> </ul> <p>Behandlungsarm mit hoher Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 25 kg Körpergewicht: 75 mg</li> <li>• ≥ 25 bis &lt; 50 kg Körpergewicht: 150 mg</li> <li>• ≥ 50 kg Körpergewicht: 300 mg</li> </ul> <p>Die Fachinformation sieht für Kinder &lt; 50 kg Körpergewicht eine Dosierung von 75 mg vor, für Kinder ≥ 50 kg Körpergewicht eine Dosierung von 150 mg mit der Option einer Dosiserhöhung auf 300 mg. Demnach entspricht, wie auch das IQWiG geschlussfolgert</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>hat, der Behandlungsarm mit niedriger Dosierung weitestgehend der Fachinformation, abgesehen von der Flexibilisierung der Dosierung bei einem Körpergewicht <math>\geq 50</math> kg.</p> <p>Bereits in der niedrigen Dosierung zeigt die Hauptanalyse eine signifikante Überlegenheit von Secukinumab in der Wirksamkeit gegenüber Etanercept. Eine Verringerung des Behandlungseffekts ist bei einer Dosiserhöhung nicht zu erwarten. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der Behandlungseffekt insgesamt bei einer höheren Dosis für die Patienten mit einem Körpergewicht von <math>\geq 50</math> kg, die laut IQWiG von einer Dosiserhöhung profitieren könnten, mindestens genauso stark ausgeprägt ist. Wie die Sicherheitsdaten beider Dosisarme zeigen, ist das Risiko unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Etanercept unabhängig von der Dosierung ähnlich.</p> <p><b>Fazit:</b> Die Head-to-Head-Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis konnte in der zugelassenen niedrigen Dosierung von Secukinumab einen Vorteil gegenüber Etanercept zeigen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine Überlegenheit gegenüber Etanercept auch bei flexibel eingesetzter Dosiserhöhung besteht. In der hohen Dosis ist das Sicherheitsprofil ähnlich günstig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab kann auf Basis des Niedrigdosis-Arms erfolgen.</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seite<br>19     | <p>Anmerkung:</p> <p><b><u>Inkonsistente Angaben zu Protokollverletzungen</u></b></p> <p>Auf Seite 19 des Berichts zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG, dass die Angaben zu den Protokollverletzungen aus Modul 4 E des Dossiers für die Gesamtpopulation der Studie diskrepant zu den Angaben im EPAR seien.</p> <p>Diese unterschiedlichen Angaben erklären sich wie folgt: Wie dem Studienbericht zu entnehmen ist, wurde in der dort dargestellten Auswertung, die für den EPAR übernommen wurde, ein fester Datenschnitt-Zeitpunkt verwendet. Alle Protokollabweichungen, die bis zu diesem Zeitpunkt in den Datensatz eingegangen waren, wurden ausgewertet. Dies bedeutet, dass bereits Patienten in die Extensionsphase übergetreten waren und Protokollabweichungen aus dieser Phase ebenfalls in die Auswertung eingingen. Hierdurch war die Behandlungsdauer zwischen den Armen sehr unterschiedlich (Secukinumab niedrige Dosierung: 108,82 Patientenjahre; Secukinumab hohe Dosierung 119,28 Patientenjahre und Etanercept 41,36 Patientenjahre) und die Häufigkeiten von Patienten mit Protokollabweichungen in den Gruppen sind nur sehr eingeschränkt vergleichbar. Die Angaben im Modul 4 E beschränken sich hingegen auf die Induktions- und Erhaltungsphase bis Woche 52, da dies der für das Dossier maßgebliche Auswertungszeitraum zur Bewertung der Wirksamkeit</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Secukinumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen. |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                               |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p>und Sicherheit ist. Hieraus ergeben sich niedrigere, aber zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare Werte.</p> <p><b>Fazit:</b> Die Angaben in Studienbericht und EPAR umfassen bereits Patienten nach Woche 52. Die Angaben im Dossier sind begrenzt auf den für das Dossier relevanten Zeitraum bis Woche 52.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                   |
| Seiten<br>18, 19 | <p>Anmerkung:<br/><b><u>Dosierungsfehler</u></b></p> <p>Auf den Seiten 18 und 19 seines Berichts merkt das IQWiG an, dass der Dosierungsfehler zu den Wochen 13, 14 und 15 die Ergebnissicherheit der Studie CAIN457A2310 einschränke.</p> <p>Hierzu möchte die Novartis Pharma GmbH wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>Die aufgetretene kurzfristige Aufdosierung erfolgte unmittelbar nach der Erhebung des primären Endpunkts zu Woche 12 in den Wochen 13, 14 und 15. Der bewertungsrelevante Auswertungszeitpunkt liegt jedoch bei Woche 52 und damit deutlich nach der kurzzeitigen Aufdosierung. Eine Beeinflussung der Ergebnisse ist deswegen unwahrscheinlich.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Secukinumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen. |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Dies steht auch im Einklang mit der Bewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA), die den zeitlichen Abstand zwischen Auftreten des Fehlers und Woche 52 als lang genug bewertete, um eine Verzerrung der Ergebnisse als unwahrscheinlich zu betrachten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA sah den Langzeiteffekt von Secukinumab bis Woche 52 als bewiesen an (11).</p> <p><b>Fazit:</b> Da ein ausreichend großer zeitlicher Abstand zwischen Dosierungsfehler und Auswertungszeitpunkt gegeben ist, wird die Ergebnissicherheit der Auswertung zu Woche 52 durch den Dosierungsfehler zu den Wochen 13, 14 und 15 nicht eingeschränkt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnissicherheit der Auswertung zu Woche 52 ist trotz des Dosierungsfehlers gegeben.</p> |                                                     |



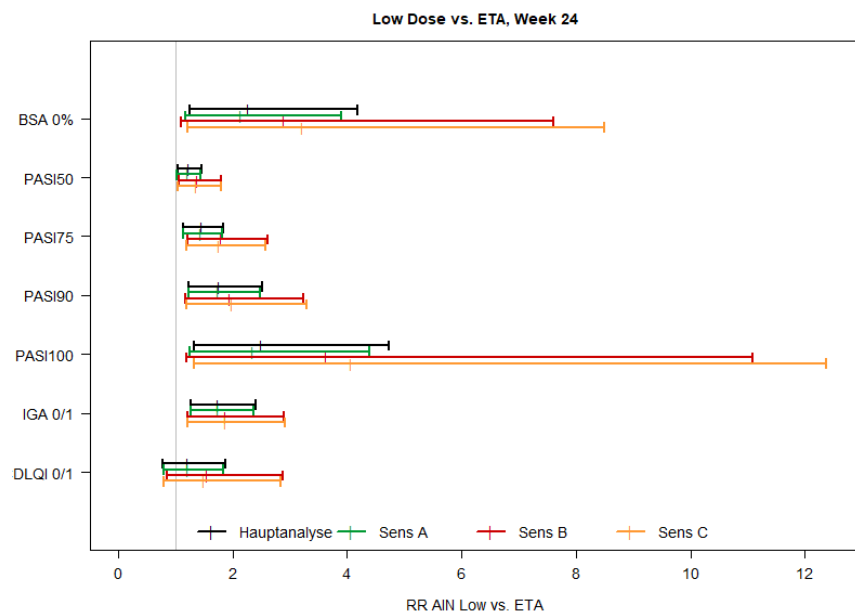
(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AMNutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-045. 2019.
2. Bellinato F, Girolomoni G, Gisondi P. Relapse of psoriasis in patients who asked to discontinue etanercept after achieving a stable clinical remission. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1319-20.
3. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, Hebert AA, Eichenfield LF, Patel V, Creamer K, Jahreis A, Etanercept Pediatric Psoriasis Study G. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):241-51.
4. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, Creamer K, Kricorian G. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):762-8.
5. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, Jahreis A. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.
6. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Babino G, Talamonti M, Chimenti MS, Chimenti S. Continuous treatment of plaque-type psoriasis with etanercept: an observational long-term experience. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):503-9.
7. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche (Stand 09/2020). 2020.
8. AWMF. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. 2019.
9. Novartis. CAIN457A2310 - A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single-blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis (Clinical Trial Protocol). 2018.
10. Novartis. CAIN457A2310 - A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single-blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis (Clinical Study Report; Week 52 Analysis - Auszug). 2020.
11. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Cosentyx. 2020.

## Anhang

A.



B.

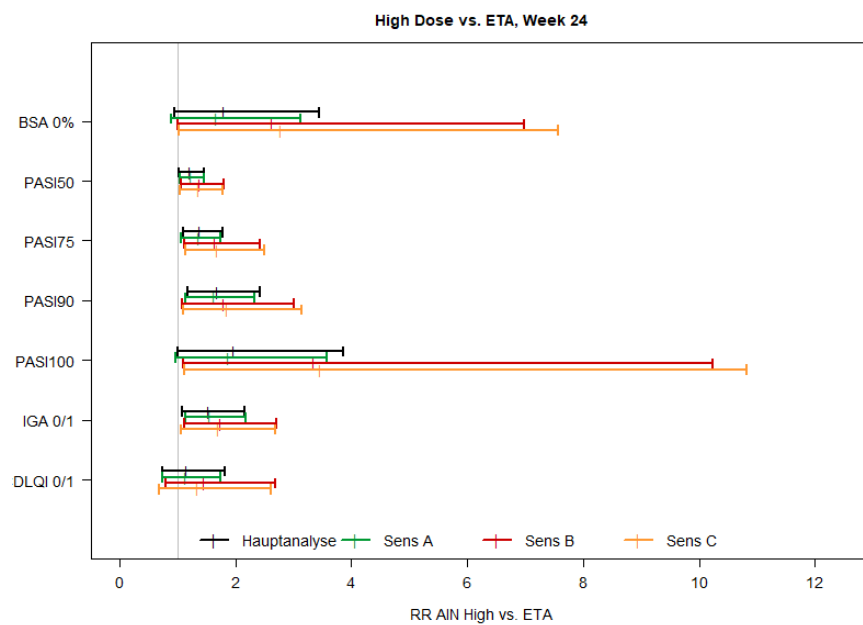
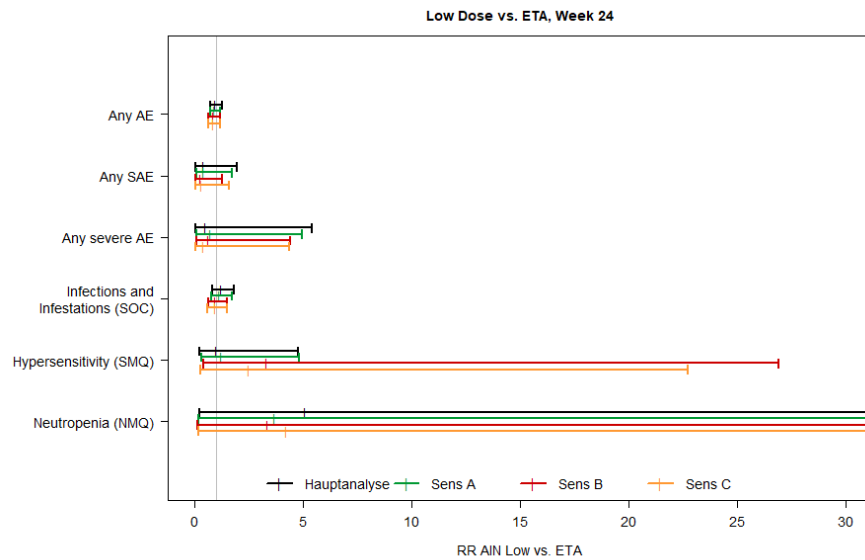


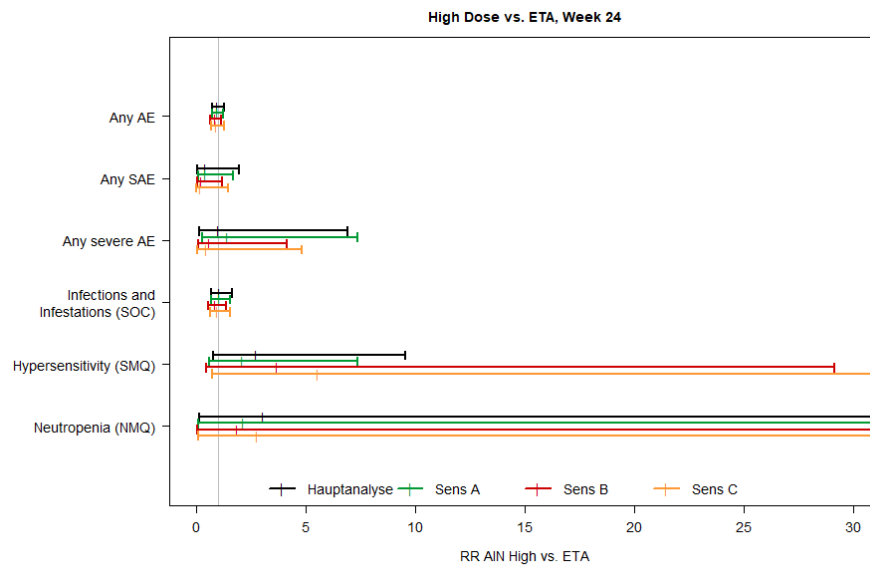
Abbildung 1: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen zum Vergleich Secukinumab (AIN) vs. Etanercept (ETA) zu Woche 24, dargestellt anhand des relativen Risikos (RR) inkl. der 95 %-Konfidenzintervalle (A: Niedrige Dosierung; B: Hohe Dosierung)

A.



RR-Werte über 30 liegen außerhalb des dargestellten Bereichs. Die zugehörigen Werte der oberen Konfidenzgrenzen sind: Neutropenia Hauptanalyse, low dose 103.47; Neutropenia Sens A, low dose 74.75; Neutropenia Sens B, low dose 67.58; Neutropenia Sens C, low dose 84.14.

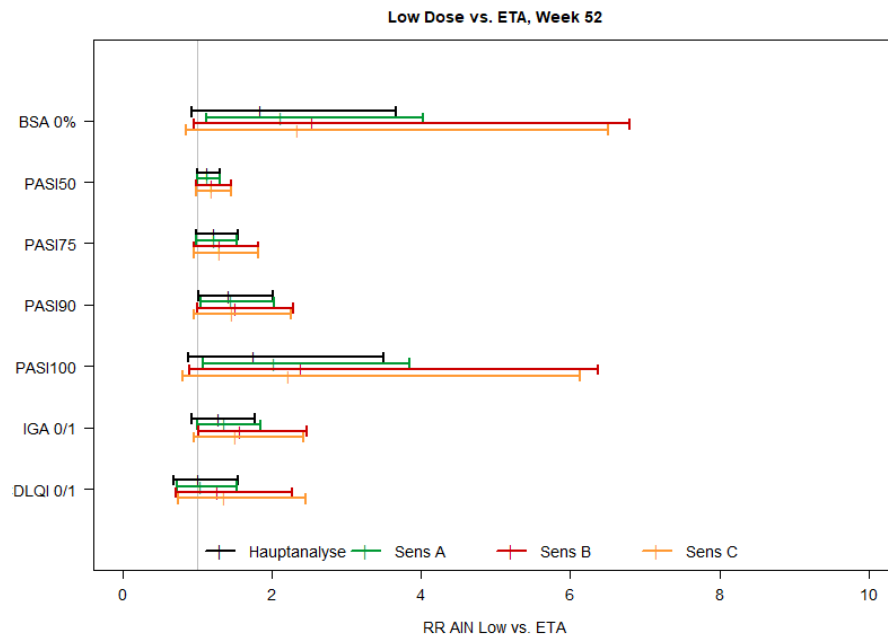
B.



RR-Werte über 30 liegen außerhalb des dargestellten Bereichs. Die zugehörigen Werte der oberen Konfidenzgrenzen sind: Hypersensitivity Sens C, high dose: 43.22; Neutropenia Hauptanalyse, high dose 73.28; Neutropenia Sens A, high dose 51.15; Neutropenia Sens B, high dose 44.59; Neutropenia Sens C, high dose 65.67

Abbildung 2: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen zum Vergleich Secukinumab (AIN) vs. Etanercept (ETA) bis zu Woche 24, dargestellt anhand des relativen Risikos (RR) inkl. der 95 %-Konfidenzintervalle (A: Niedrige Dosierung; B: Hohe Dosierung)

A.



B.

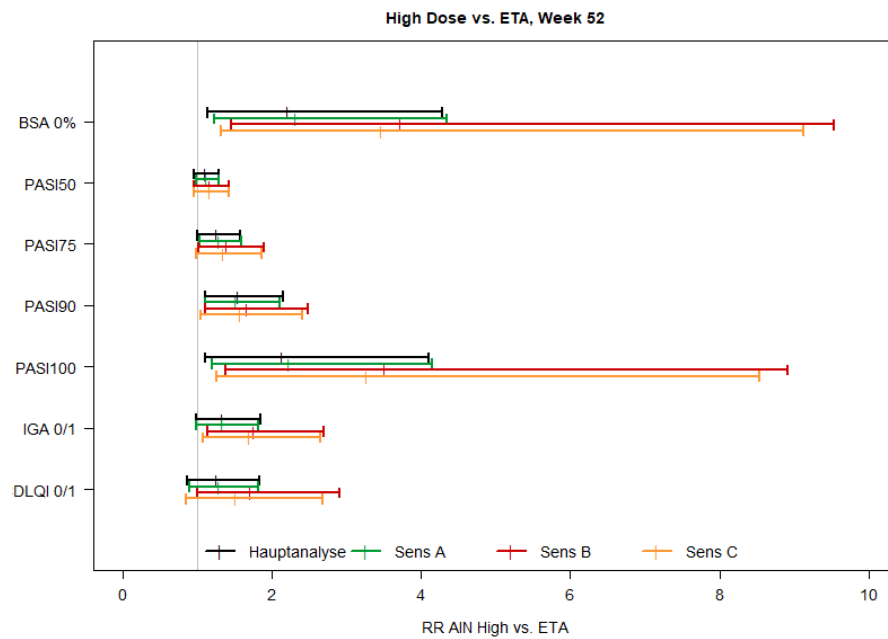
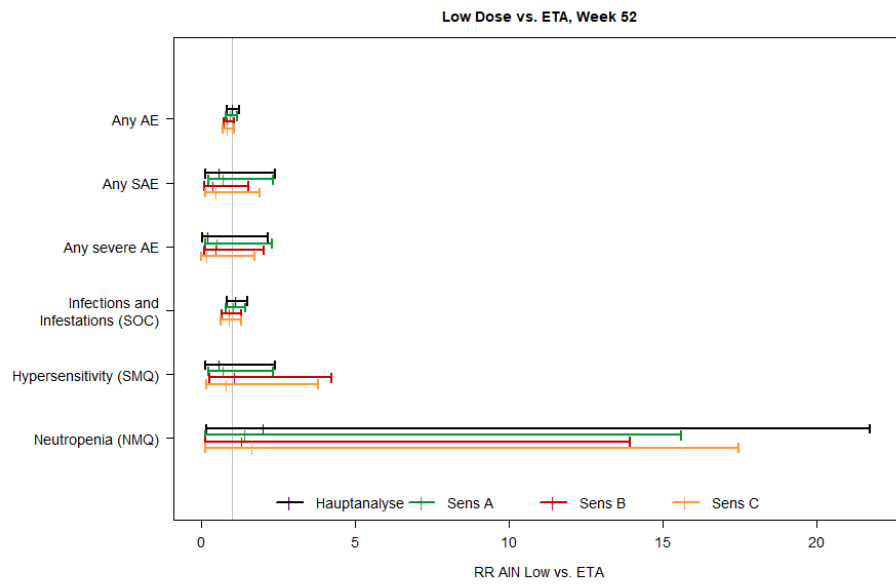


Abbildung 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen zum Vergleich Secukinumab (AIN) vs. Etanercept (ETA) zu Woche 52, dargestellt anhand des relativen Risikos (RR) inkl. der 95 %-Konfidenzintervalle (A: Niedrige Dosierung; B: Hohe Dosierung)

A.



B.

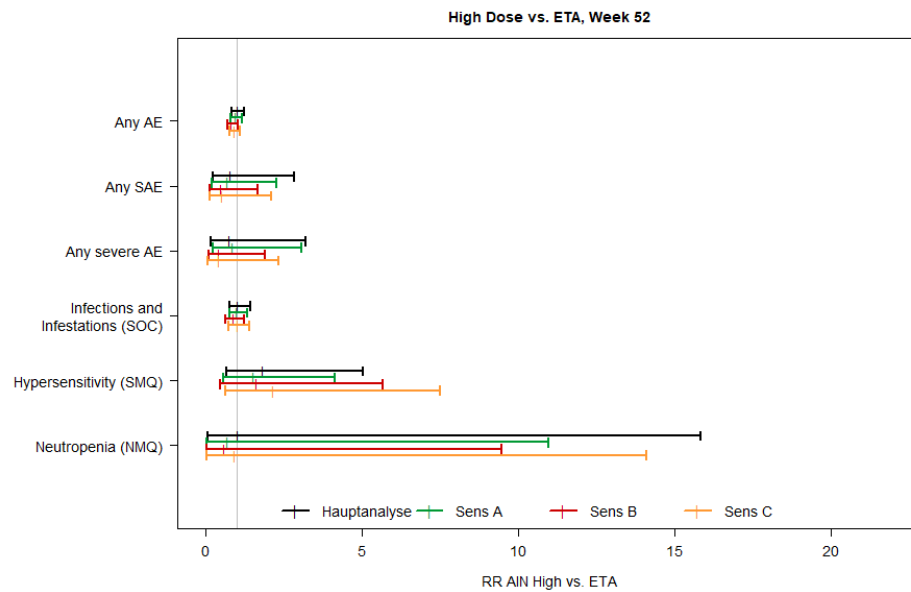


Abbildung 4: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen zum Vergleich Secukinumab (AIN) vs. Etanercept (ETA) bis zu Woche 52, dargestellt anhand des relativen Risikos (RR) inkl. der 95 %-Konfidenzintervalle (A: Niedrige Dosierung; B: Hohe Dosierung)

## Ergebnisse Hauptanalyse zu Woche 24

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität zu Woche 24 (Hauptanalyse)

| CAIN457A2310                        |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |         |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|---------|
|                                     |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert  |
| BSA-Veränderung seit Studienbeginn  | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -6,92<br>[-12,84; -0,99] | 0,022   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -6,11<br>[-12,03; -0,20] | 0,043   |
| BSA-0%-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 2,28<br>[1,25; 4,19]               | 0,008   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,80<br>[0,94; 3,44]               | 0,075   |
| PASI-Veränderung seit Studienbeginn | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -5,66<br>[-9,11; -2,22]  | 0,001   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -5,31<br>[-8,77; -1,86]  | 0,003   |
| PASI50-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,23<br>[1,04; 1,45]               | 0,018   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,22<br>[1,03; 1,45]               | 0,019   |
| PASI75-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,45<br>[1,14; 1,83]               | 0,002   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,39<br>[1,09; 1,78]               | 0,009   |
| PASI90-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,77<br>[1,24; 2,52]               | 0,002   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,68<br>[1,17; 2,42]               | 0,005   |
| PASI100-Response zu Woche 24        | SEC niedrige Dosis | RR = 2,50<br>[1,32; 4,74]               | 0,005   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,97<br>[1,01; 3,87]               | 0,048   |
| PASI-Rebound zu Woche 24            | SEC niedrige Dosis | RR = 0,19<br>[0,01; 3,84]               | 0,279   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 0,19<br>[0,01; 3,84]               | 0,279   |
| IGA-mod-0/1-Response zu Woche 24    | SEC niedrige Dosis | RR = 1,75<br>[1,27; 2,40]               | < 0,001 |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,53<br>[1,08; 2,15]               | 0,016   |

BSA: Body Surface Area [*Betroffene Körperoberfläche*]; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).

Quelle: Anlage 1, Tabellenband 1

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 24 (Hauptanalyse; altersunabhängig)

| CAIN457A2310                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -1,95<br>[-3,97; 0,07]   | 0,059  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -1,26<br>[-3,28; 0,77]   | 0,224  |
| CDLQI-0/1-Response zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEC niedrige Dosis | RR = 1,21<br>[0,77; 1,88]               | 0,411  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | RR = 1,15<br>[0,73; 1,82]               | 0,556  |
| CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.<br>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).<br>Quelle: Anlage 1, Tabellenband 1 |                    |                                         |        |

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus zu Woche 24 (Hauptanalyse)

| CAIN457A2310                               |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                            |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| <b>UE-Gesamtraten</b>                      |                    |                                         |        |
| UE                                         | SEC niedrige Dosis | RR = 0,99<br>[0,76; 1,29]               | 1,000  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,99<br>[0,76; 1,29]               | 1,000  |
| UE ohne krankheits-spezifische Ereignisse  | SEC niedrige Dosis | RR = 0,99<br>[0,76; 1,29]               | 1,000  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,99<br>[0,76; 1,29]               | 1,000  |
| SUE                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,41<br>[0,08; 1,99]               | 0,432  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,41<br>[0,08; 1,99]               | 0,432  |
| SUE ohne krankheits-spezifische Ereignisse | SEC niedrige Dosis | RR = 0,41<br>[0,08; 1,99]               | 0,432  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,41<br>[0,08; 1,99]               | 0,432  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |                               |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------|
| Schwere UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | RR = 0,51<br>[0,05; 5,43]     | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 1,03<br>[0,15; 6,93]     | 1,000 |
| Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEC niedrige Dosis | RR = 0,51<br>[0,05; 5,43]     | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 1,03<br>[0,15; 6,93]     | 1,000 |
| Studienabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEC niedrige Dosis | RR = n. b. (keine Ereignisse) | n. b. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 3,07<br>[0,13; 73,28]    | 0,494 |
| Behandlungsabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,34<br>[0,01; 8,14]     | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 1,03<br>[0,07; 15,83]    | 1,000 |
| <b>UE von besonderem Interesse<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>UE nach SOC und PT<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>Entwicklungsstatus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                               |       |
| Der Tanner-Score wurde zu Woche 24 nicht erhoben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |                               |       |
| <p>KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>] RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class nach MedDRA [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).</p> <p>b: Nur Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied werden angegeben.</p> <p>Quelle: Anlage 1, Tabellenband 1</p> |                    |                               |       |



## Ergebnisse Sensitivitätsanalyse A zu Woche 24

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse A)

| CAIN457A2310                        |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup>               |                   |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|
|                                     |                    | Effektschätzer [95%-KI]                               | p-Wert            |
| BSA-Veränderung seit Studienbeginn  | SEC niedrige Dosis | <b>MW-Differenz = -6,30</b><br><b>[-11,93; -0,66]</b> | <b>0,029</b>      |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -4,52<br>[-10,15; 1,11]                | 0,116             |
| BSA-0%-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | <b>RR = 2,14</b><br><b>[1,18; 3,89]</b>               | <b>0,012</b>      |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,67<br>[0,89; 3,12]                             | 0,108             |
| PASI-Veränderung seit Studienbeginn | SEC niedrige Dosis | <b>MW-Differenz = -5,58</b><br><b>[-8,89; -2,28]</b>  | <b>&lt; 0,001</b> |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>MW-Differenz = -4,91</b><br><b>[-8,22; -1,60]</b>  | <b>0,004</b>      |
| PASI50-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | <b>RR = 1,21</b><br><b>[1,02; 1,43]</b>               | <b>0,026</b>      |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>RR = 1,23</b><br><b>[1,04; 1,45]</b>               | <b>0,016</b>      |
| PASI75-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | <b>RR = 1,44</b><br><b>[1,14; 1,82]</b>               | <b>0,002</b>      |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>RR = 1,36</b><br><b>[1,06; 1,74]</b>               | <b>0,014</b>      |
| PASI90-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | <b>RR = 1,75</b><br><b>[1,24; 2,48]</b>               | <b>0,002</b>      |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>RR = 1,63</b><br><b>[1,14; 2,33]</b>               | <b>0,008</b>      |
| PASI100-Response zu Woche 24        | SEC niedrige Dosis | <b>RR = 2,34</b><br><b>[1,25; 4,39]</b>               | <b>0,008</b>      |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,87<br>[0,97; 3,58]                             | 0,061             |
| PASI-Rebound zu Woche 24            | SEC niedrige Dosis | RR = 0,14<br>[0,01; 2,78]                             | 0,195             |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 0,13<br>[0,01; 2,74]                             | 0,192             |
| IGA-mod-0/1-Response zu Woche 24    | SEC niedrige Dosis | <b>RR = 1,74</b><br><b>[1,27; 2,37]</b>               | <b>&lt; 0,001</b> |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>RR = 1,56</b><br><b>[1,13; 2,17]</b>               | <b>0,008</b>      |

BSA: Body Surface Area [*Betroffene Körperoberfläche*]; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).

Quelle: Anlage 2, Tabellenband 2

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse A; altersunabhängig)

| CAIN457A2310                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -2,04<br>[-4,04; -0,05]  | 0,045  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -1,48<br>[-3,47; 0,50]   | 0,143  |
| CDLQI-0/1-Response zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEC niedrige Dosis | RR = 1,21<br>[0,80; 1,84]               | 0,359  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | RR = 1,14<br>[0,74; 1,74]               | 0,557  |
| CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.<br>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).<br>Quelle: Anlage 2, Tabellenband 2 |                    |                                         |        |

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse A)

| CAIN457A2310                               |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                            |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| <b>UE-Gesamtraten</b>                      |                    |                                         |        |
| UE                                         | SEC niedrige Dosis | RR = 0,93<br>[0,72; 1,20]               | 0,656  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,97<br>[0,75; 1,24]               | 0,825  |
| UE ohne krankheits-spezifische Ereignisse  | SEC niedrige Dosis | RR = 0,93<br>[0,72; 1,20]               | 0,656  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,94<br>[0,73; 1,21]               | 0,823  |
| SUE                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,44<br>[0,11; 1,73]               | 0,277  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,42<br>[0,11; 1,68]               | 0,270  |
| SUE ohne krankheits-spezifische Ereignisse | SEC niedrige Dosis | RR = 0,44<br>[0,11; 1,73]               | 0,277  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,42<br>[0,11; 1,68]               | 0,270  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |                               |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------|
| Schwere UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | RR = 0,73<br>[0,11; 4,98]     | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 1,41<br>[0,27; 7,36]     | 1,000 |
| Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEC niedrige Dosis | RR = 0,73<br>[0,11; 4,98]     | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 1,41<br>[0,27; 7,36]     | 1,000 |
| Studienabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEC niedrige Dosis | RR = n. b. (keine Ereignisse) | n. b. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 2,14<br>[0,09; 51,15]    | 1,000 |
| Behandlungsabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,73<br>[0,05; 11,37]    | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 0,71<br>[0,05; 10,98]    | 1,000 |
| <b>UE von besonderem Interesse<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>UE nach SOC und PT<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>Entwicklungsstatus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                               |       |
| Der Tanner-Score wurde zu Woche 24 nicht erhoben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |                               |       |
| <p>KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>] RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class nach MedDRA [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).</p> <p>b: Nur Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied werden angegeben.</p> <p>Quelle: Anlage 2, Tabellenband 2</p> |                    |                               |       |

## Ergebnisse Sensitivitätsanalyse B zu Woche 24

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse B)

| CAIN457A2310                        |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |         |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|---------|
|                                     |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert  |
| BSA-Veränderung seit Studienbeginn  | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -9,86<br>[-16,90; -2,81] | 0,006   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -8,57<br>[-15,46; -1,67] | 0,015   |
| BSA-0%-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 2,89<br>[1,10; 7,61]               | 0,032   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 2,64<br>[1,00; 6,99]               | 0,050   |
| PASI-Veränderung seit Studienbeginn | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -8,15<br>[-12,34; -3,97] | < 0,001 |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -7,53<br>[-11,65; -3,42] | < 0,001 |
| PASI50-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,38<br>[1,06; 1,79]               | 0,015   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,38<br>[1,07; 1,79]               | 0,015   |
| PASI75-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,79<br>[1,22; 2,61]               | 0,003   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,65<br>[1,12; 2,43]               | 0,011   |
| PASI90-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,95<br>[1,18; 3,24]               | 0,009   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,80<br>[1,08; 3,01]               | 0,025   |
| PASI100-Response zu Woche 24        | SEC niedrige Dosis | RR = 3,64<br>[1,20; 11,08]              | 0,023   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 3,35<br>[1,10; 10,23]              | 0,034   |
| PASI-Rebound zu Woche 24            | SEC niedrige Dosis | RR = 0,13<br>[0,01; 2,57]               | 0,179   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 0,12<br>[0,01; 2,39]               | 0,164   |
| IGA-mod-0/1-Response zu Woche 24    | SEC niedrige Dosis | RR = 1,88<br>[1,22; 2,90]               | 0,005   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,74<br>[1,12; 2,71]               | 0,014   |

BSA: Body Surface Area [*Betroffene Körperoberfläche*]; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).

Quelle: Anlage 3, Tabellenband 3

Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse B; altersunabhängig)

| CAIN457A2310                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -3,07<br>[-5,65; -0,50]  | 0,019  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -2,45<br>[-4,96; 0,06]   | 0,056  |
| CDLQI-0/1-Response zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEC niedrige Dosis | RR = 1,56<br>[0,85; 2,87]               | 0,155  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | RR = 1,45<br>[0,79; 2,68]               | 0,233  |
| CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.<br>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).<br>Quelle: Anlage 3, Tabellenband 3 |                    |                                         |        |

Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse B)

| CAIN457A2310                               |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                            |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| <b>UE-Gesamtraten</b>                      |                    |                                         |        |
| UE                                         | SEC niedrige Dosis | RR = 0,90<br>[0,67; 1,21]               | 0,579  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,87<br>[0,64; 1,17]               | 0,422  |
| UE ohne krankheits-spezifische Ereignisse  | SEC niedrige Dosis | RR = 0,90<br>[0,67; 1,21]               | 0,579  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,84<br>[0,61; 1,14]               | 0,297  |
| SUE                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,27<br>[0,06; 1,27]               | 0,106  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,25<br>[0,05; 1,18]               | 0,097  |
| SUE ohne krankheits-spezifische Ereignisse | SEC niedrige Dosis | RR = 0,27<br>[0,06; 1,27]               | 0,106  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,25<br>[0,05; 1,18]               | 0,097  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |                               |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------|
| Schwere UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | RR = 0,67<br>[0,10; 4,44]     | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 0,62<br>[0,09; 4,13]     | 0,633 |
| Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEC niedrige Dosis | RR = 0,67<br>[0,10; 4,44]     | 1,000 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 0,62<br>[0,09; 4,13]     | 0,633 |
| Studienabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEC niedrige Dosis | RR = n. b. (keine Ereignisse) | n. b. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = n. b. (keine Ereignisse) | n. b. |
| Behandlungsabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,23<br>[0,01; 5,32]     | 0,400 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 0,21<br>[0,01; 4,95]     | 0,382 |
| <b>UE von besonderem Interesse<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>UE nach SOC und PT<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>Entwicklungsstatus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                               |       |
| Der Tanner-Score wurde zu Woche 24 nicht erhoben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |                               |       |
| <p>KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>] RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class nach MedDRA [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).</p> <p>b: Nur Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied werden angegeben.</p> <p>Quelle: Anlage 3, Tabellenband 3</p> |                    |                               |       |

## Ergebnisse Sensitivitätsanalyse C zu Woche 24

Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse C)

| CAIN457A2310                        |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup>  |         |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|---------|
|                                     |                    | Effektschätzer [95%-KI]                  | p-Wert  |
| BSA-Veränderung seit Studienbeginn  | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -10,37<br>[-17,87; -2,87] | 0,007   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -9,66<br>[-17,23; -2,09]  | 0,012   |
| BSA-0%-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 3,21<br>[1,22; 8,49]                | 0,018   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 2,79<br>[1,03; 7,56]                | 0,044   |
| PASI-Veränderung seit Studienbeginn | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -8,22<br>[-12,75; -3,69]  | < 0,001 |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -7,71<br>[-12,31; -3,11]  | 0,001   |
| PASI50-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,37<br>[1,05; 1,79]                | 0,019   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,37<br>[1,05; 1,78]                | 0,021   |
| PASI75-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,76<br>[1,20; 2,58]                | 0,004   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,68<br>[1,14; 2,49]                | 0,009   |
| PASI90-Response zu Woche 24         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,98<br>[1,19; 3,29]                | 0,009   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,86<br>[1,10; 3,14]                | 0,020   |
| PASI100-Response zu Woche 24        | SEC niedrige Dosis | RR = 4,06<br>[1,33; 12,38]               | 0,014   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 3,47<br>[1,11; 10,83]               | 0,032   |
| PASI-Rebound zu Woche 24            | SEC niedrige Dosis | RR = 0,16<br>[0,01; 3,20]                | 0,230   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 0,18<br>[0,01; 3,52]                | 0,256   |
| IGA-mod-0/1-Response zu Woche 24    | SEC niedrige Dosis | RR = 1,87<br>[1,21; 2,91]                | 0,005   |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,70<br>[1,07; 2,69]                | 0,024   |

BSA: Body Surface Area [*Betroffene Körperoberfläche*]; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).

Quelle: Anlage 4, Tabellenband 4

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse C; altersunabhängig)

| CAIN457A2310                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -2,77<br>[-5,40; -0,14]  | 0,039  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -1,82<br>[-4,48; 0,84]   | 0,179  |
| CDLQI-0/1-Response zu Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEC niedrige Dosis | RR = 1,49<br>[0,79; 2,83]               | 0,221  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEC hohe Dosis     | RR = 1,35<br>[0,69; 2,62]               | 0,379  |
| CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.<br>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).<br>Quelle: Anlage 4, Tabellenband 4 |                    |                                         |        |

Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse C)

| CAIN457A2310                               |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup> |        |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                            |                    | Effektschätzer [95%-KI]                 | p-Wert |
| <b>UE-Gesamtraten</b>                      |                    |                                         |        |
| UE                                         | SEC niedrige Dosis | RR = 0,88<br>[0,64; 1,21]               | 0,558  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,93<br>[0,68; 1,27]               | 0,760  |
| UE ohne krankheits-spezifische Ereignisse  | SEC niedrige Dosis | RR = 0,88<br>[0,64; 1,21]               | 0,558  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,93<br>[0,68; 1,27]               | 0,760  |
| SUE                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,34<br>[0,07; 1,59]               | 0,228  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,19<br>[0,02; 1,49]               | 0,095  |
| SUE ohne krankheits-spezifische Ereignisse | SEC niedrige Dosis | RR = 0,34<br>[0,07; 1,59]               | 0,228  |
|                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 0,19<br>[0,02; 1,49]               | 0,095  |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |                               |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------|
| Schwere UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEC niedrige Dosis | RR = 0,42<br>[0,04; 4,37]     | 0,587 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 0,46<br>[0,04; 4,82]     | 0,604 |
| Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEC niedrige Dosis | RR = 0,42<br>[0,04; 4,37]     | 0,587 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 0,46<br>[0,04; 4,82]     | 0,604 |
| Studienabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEC niedrige Dosis | RR = n. b. (keine Ereignisse) | n. b. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = n. b. (keine Ereignisse) | n. b. |
| Behandlungsabbruch aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEC niedrige Dosis | RR = 0,28<br>[0,01; 6,63]     | 0,456 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC hohe Dosis     | RR = 0,31<br>[0,01; 7,30]     | 0,481 |
| <b>UE von besonderem Interesse<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>UE nach SOC und PT<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                               |       |
| Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                               |       |
| <b>Entwicklungsstatus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                               |       |
| Der Tanner-Score wurde zu Woche 24 nicht erhoben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |                               |       |
| <p>KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>] RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class nach MedDRA [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).</p> <p>b: Nur Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied werden angegeben.</p> <p>Quelle: Anlage 4, Tabellenband 4</p> |                    |                               |       |

## Wirksamkeits-Ergebnisse Sensitivitätsanalyse C zu Woche 52

Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität zu Woche 52 (Sensitivitätsanalyse C)

| CAIN457A2310                        |                    | Secukinumab vs. Etanercept <sup>a</sup>               |              |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|--------------|
|                                     |                    | Effektschätzer [95%-KI]                               | p-Wert       |
| BSA-Veränderung seit Studienbeginn  | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -5,56<br>[-13,15; 2,02]                | 0,150        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -5,68<br>[-13,33; 1,97]                | 0,146        |
| BSA-0%-Response zu Woche 52         | SEC niedrige Dosis | RR = 2,35<br>[0,85; 6,51]                             | 0,100        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>RR = 3,47</b><br><b>[1,32; 9,12]</b>               | <b>0,011</b> |
| PASI-Veränderung seit Studienbeginn | SEC niedrige Dosis | <b>MW-Differenz = -5,29</b><br><b>[-9,87; -0,70]</b>  | <b>0,024</b> |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>MW-Differenz = -5,60</b><br><b>[-10,25; -0,95]</b> | <b>0,018</b> |
| PASI50-Response zu Woche 52         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,20<br>[0,99; 1,46]                             | 0,057        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,16<br>[0,95; 1,42]                             | 0,151        |
| PASI75-Response zu Woche 52         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,31<br>[0,95; 1,82]                             | 0,103        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,35<br>[0,98; 1,86]                             | 0,067        |
| PASI90-Response zu Woche 52         | SEC niedrige Dosis | RR = 1,47<br>[0,95; 2,26]                             | 0,082        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>RR = 1,58</b><br><b>[1,04; 2,40]</b>               | <b>0,032</b> |
| PASI100-Response zu Woche 52        | SEC niedrige Dosis | RR = 2,22<br>[0,81; 6,13]                             | 0,123        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | <b>RR = 3,27</b><br><b>[1,25; 8,54]</b>               | <b>0,015</b> |
| PASI-Rebound zu Woche 52            | SEC niedrige Dosis | RR = 0,17<br>[0,01; 3,32]                             | 0,240        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 0,18<br>[0,01; 3,66]                             | 0,267        |
| IGA-mod-0/1-Response zu Woche 52    | SEC niedrige Dosis | RR = 1,52<br>[0,95; 2,42]                             | 0,079        |
|                                     | SEC hohe Dosis     | RR = 1,70<br>[1,08; 2,65]                             | 0,021        |

BSA: Body Surface Area [*Betroffene Körperoberfläche*]; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).

Quelle: Anlage 5, Tabellenband 5

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 52 (Sensitivitätsanalyse C; altersunabhängig)

| <b>CAIN457A2310</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                    | <b>Secukinumab vs. Etanercept<sup>a</sup></b> |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|---------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    | <b>Effektschätzer [95%-KI]</b>                | <b>p-Wert</b> |
| CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEC niedrige Dosis | MW-Differenz = -1,37<br>[-4,06; 1,32]         | 0,317         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEC hohe Dosis     | MW-Differenz = -0,65<br>[-3,37; 2,06]         | 0,637         |
| CDLQI-0/1-Response zu Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SEC niedrige Dosis | RR = 1,36<br>[0,75; 2,45]                     | 0,309         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEC hohe Dosis     | RR = 1,51<br>[0,85; 2,68]                     | 0,160         |
| <p>CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.</p> <p>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (&lt; 25 kg: 75 mg; 25 bis &lt; 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).</p> <p>Quelle: Anlage 5, Tabellenband 5</p> |                    |                                               |               |

## **Anlagen**

Anlage 1: Tabellenband 1; Hauptanalyse zu Woche 24

Anlage 2: Tabellenband 2; Sensitivitätsanalyse A zu Woche 24

Anlage 3: Tabellenband 3; Sensitivitätsanalyse B zu Woche 24

Anlage 4: Tabellenband 4; Sensitivitätsanalyse C zu Woche 24

Anlage 5: Tabellenband 5; Sensitivitätsanalyse C zu Woche 52

## 5.2 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

|                   |                                                                                                                                                         |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 15.12.2020                                                                                                                                              |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab (Cosentyx®) – Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen<br>IQWiG-Berichte – Nr. 1004<br>(Auftrag A20-78; Version 1.0; Stand 27.11.2020) |
| Stellungnahme von | <i>Lilly Deutschland GmbH</i><br><i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i><br><i>61352 Bad Homburg</i>                                                             |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>Am 01. Dezember 2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde für das Indikationsgebiet der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen bewertet.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen nicht belegt wurde anhand der eingereichten Daten aufgrund methodischer Mängel [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Ixekizumab, welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zugelassen ist [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                      |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Abweichend von der Bewertung des pharmazeutischen Herstellers kommt das IQWiG in seiner Schlussfolgerung zu dem Ergebnis, dass anhand der eingereichten Ergebnisse von einer randomisierten kontrollierten Studie ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es ist anzumerken, dass die Bewertung des IQWiG für diese pädiatrische Indikationserweiterung bei einer seltenen Erkrankung im Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers steht, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel besser zu berücksichtigen.</p> <p>Kindheit und Jugend stellen eine vulnerable Phase der menschlichen Entwicklung dar. Die Psoriasis als chronisch-entzündliche Hauterkrankung kann in Verbindung mit den psychiatrischen Komorbiditäten und einer Stigmatisierung durch das Umfeld den Lebensverlauf von betroffenen Kindern und Jugendlichen daher tiefgreifend beeinträchtigen. Basierend auf der chronischen Natur der Erkrankung, dem Vorliegen von physischen und psychiatrischen Komorbiditäten wie auch der Einschränkung der Lebensqualität kann die Psoriasis bereits bei betroffenen Kindern und Jugendlichen zu einem hohen Leidensdruck und einer nachhaltigen Beeinträchtigung des Lebensverlaufs führen [3].</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Secukinumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

## Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1004. Secukinumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 14. Dezember 2020. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3966/2020-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Secukinumab\\_D-577.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3966/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab_D-577.pdf)
- [2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Taltz®. [online]. (Stand Juni 2020). 2020.
- [3] Sticherling M, Augustin M. Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (AWMF-Register-Nr.: 013-094). 2019.



### 5.3 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

|                   |                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| Datum             | 22. Dezember 2020                                      |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab / Cosentyx®; Plaque-Psoriasis (6 - <18 J.) |
| Stellungnahme von | <i>Almirall Hermal GmbH</i>                            |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Die Almirall Hermal GmbH erforscht und vertreibt Produkte in der Indikation Psoriasis und nimmt daher zur Frühen Nutzenbewertung von Secukinumab (2020-09-01-D-577) Stellung:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Anwendungsdauer von Etanercept; Einreichung von 52 Wochen-Daten:</b></p> <p>Das IQWiG fordert die Auswertung von 24-Wochen-Daten, die vorgelegten Studiendaten zeigen die Endpunkte nach 52 Wochen.</p> <p>Secukinumab ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen für eine unbegrenzte Dauer indiziert, daher sind die Daten zu Woche 52 relevant und für eine Nutzenbewertung heranzuziehen. Für eine chronische Erkrankung wie sie hier vorliegt, zieht der G-BA im Allgemeinen Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen heran. Dieses Kriterium ist von der vorgelegten Studie erfüllt.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Secukinumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Anwendung von Etanercept außerhalb der Fachinformation:</b></p> <p>Das IQWiG kritisiert die Anwendung von Etanercept außerhalb der Fachinformation.</p> <p>Die Studie CAIN457A2310 wurde in Abstimmung mit der EMA aufgesetzt. Im EPAR [1] wird berichtet, dass Etanercept als aktiver</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Ein Teil der eingeschlossenen Patienten konnte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht entsprechend der Zulassung angewendet wurde. Es erfolgte deshalb die Einschränkung auf die Auswertung der Sensitivitätsanalyse C.</p> <p>Entsprechend der Zulassung von Etanercept sollte bei fehlendem Ansprechen nach 12 Wochen die Therapie abgebrochen werden. Aus</p> |

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Komparator ausgewählt wurde, da Etanercept der erste Wirkstoff war, der für Kinder und Jugendliche mit schwerer Plaque-Psoriasis in der EU zugelassen wurde. Weiterhin bestätigt der EPAR, dass Etanercept gemäß der zugelassenen Art der Anwendung verwendet wurde. Zwar sei eine Anwendungsdauer auf 24 Wochen beschränkt, jedoch sei eine erneute Behandlung erlaubt.</p> <p>Die Fachinformation von Enbrel [2] führt aus, dass Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis in einer 48-wöchigen Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis denjenigen ähnlich waren, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.</p> <p>Durch die Abstimmung mit der EMA muss davon ausgegangen werden, dass eine Behandlung gemäß Zulassung von Etanercept als Wiederbehandlung mit Etanercept möglich ist, um einen Vergleich durchzuführen. Entsprechende Langzeitdaten über 24 Wochen hinaus liegen für Etanercept vor. Damit sollten die Daten der Studie CAIN457A2310 für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> | <p>den Studiendaten der Studie CAIN457A2310 geht hervor, dass ca. ein Drittel aller Patienten kein PASI75 Ansprechen zu Woche 12 erreicht hat. Dies führt zu einem potenziell hohen Verzerrungspotential, da Patienten möglicherweise weiter mit Etanercept behandelt wurden, anstatt auf eine andere ggf. wirksamere Therapie zu wechseln.</p> <p>Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die untersuchte Studienpopulation umfänglich die Patienten im Anwendungsgebiet adressiert.</p> |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -S. 29          | <p><b>Berücksichtigung des Herstellerrabatts</b></p> <p>Das IQWiG merkt an:</p> <p><i>„Für den Festbetrag von Etanercept berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es ist nicht sachgerecht, bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, einen 10%igen Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V anzunehmen. Für den Großteil der festbetragsgeregelten Arzneimittel fällt dieser Herstellerrabatt nicht an, da die Hersteller ihre Preise absenken.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Kosten sind nach Abzug der tatsächlichen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte zu veranschlagen.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Secukinumab nach § 35a SGB V ergeben sich derzeit keine Konsequenzen.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (2020). Assessment report Cosentyx. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0057. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0057-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
2. Pfizer (2020). Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche; Fachinformation. Stand: September 2020. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

#### 5.4 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

|                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| Datum             | 21. Dezember 2020       |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab / Cosentyx® |
| Stellungnahme von | UCB Pharma GmbH         |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|-----------------------------------------------------|
|                      |                                                     |
|                      |                                                     |
|                      |                                                     |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                    | <p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |
| Modul 3E, S. 63 ff | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die im Modul 3E des Nutzendossiers zu Secukinumab unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 55 aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Adalimumab ist aus Sicht der UCB Pharma GmbH nicht korrekt, da die unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 58 ff aufgeführte Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose unter Adalimumab nicht monatlich anfällt [1].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Bei der Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr sollte eine monatliche Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose nicht berücksichtigt werden.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |



## **Literaturverzeichnis**

1. Abbvie. 2020. Fachinformation, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2020).

## 5.5 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

|                   |                                                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.12.2020                                                   |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab (Cosentyx®) (2020-09-01-D-577)                   |
| Stellungnahme von | <i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Secukinumab zur Behandlung der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen als Hersteller der Wirkstoff bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject<sup>®</sup>), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und Injektionslösung in einem Fertipen, u.a. zur Behandlung von Psoriasis zugelassen [1] [2] [3] [4] [5].</li> </ul> <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Novartis Pharma GmbH bzw. Novartis Europharm Limited [6] [7] [8] sowie in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [9] angeführt.</p> |                                                       |
| <p>2) Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Secukinumab zur Behandlung der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen als zweckmäßige Vergleichstherapien die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab bestimmt [6] [10]. „Der pU wählt aus den 3 Alternativen Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie“ [10].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in diesem Nutzenbewertungsverfahren Methotrexat nicht als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie angeführt. Dem könnte sich Medac angesichts des Anwendungsgebietes mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen sowie des Alters und der wissenschaftlichen Güte der raren klinischen Daten notfalls anschließen.</p> <p>Der Behauptung des pharmazeutischen Unternehmers Novartis jedoch, dass Methotrexat „keine Zulassung für Kinder/Jugendliche“ hätte [8], möchte und muss Medac hiermit mit Hinweis auf die entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [9] sowie Fachinformationen zu Methotrexat [2] [3] [4] [5] [11] [12] entschieden widersprechen.</p> |                                                       |
| <p>3) Die aktuelle deutsche Behandlungsleitlinie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt in der systemischen medikamentösen Therapie Methotrexat „als first line-Therapie für die systemische Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis im Kindesalter“ [13].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <div><div><div>begleitende Basistherapie<br/>ggf. topische Therapie<br/>ggf. begleitende psychosoziale Therapie</div><div><div><div>„wird empfohlen“</div><div>Acitretin*<br/>(nur für<br/>pustulöse Formen)</div><div>Adalimumab<br/>(zugel. ab 4 J)</div><div>MTX</div></div><div><div>„wird empfohlen bei nicht<br/>ausreichendem Therapieerfolg,<br/>Unverträglichkeit, Kontraindikation<br/>von Adalimumab oder MTX“</div><div>Etanercept<br/>(zugel. ab. 6 J)</div><div>Ustekinumab<br/>(zugel. ab 12 J)</div></div><div><div>„kann empfohlen werden, bei nicht<br/>ausreichendem Therapieerfolg,<br/>Unverträglichkeit, Kontraindikation<br/>von Adalimumab oder MTX“</div><div>Ciclosporin<br/>(Induktionstherapie)</div><div>Fumar-<br/>säureester</div></div><div><div>„kann erwogen werden, bei<br/>nicht ausreichendem Therapie-<br/>erfolg, Unverträglichkeit,<br/>Kontraindikation anderer<br/>systemischer Therapieoptionen“</div><div>Apremilast</div><div>Brodalumab</div><div>Certolizumab<br/>Pegol</div><div>Guselkumab</div><div>Infliximab</div><div>Ixekizumab</div><div>Secukinumab</div></div></div><div><div>*bei weiblichen Jugendlichen<br/>nur in Ausnahmefällen</div><div>UV-B-Schmalspektrum</div><div>Triggerfaktoren prüfen</div></div></div></div> |                                                     |
| <p>4) Da der pharmazeutische Hersteller zu Recht auf die Rolle der TH17-Zellen und des Zytokins IL-17A [7] [8] hinweist, erlaubt Medac sich folgenden ergänzenden Literaturhinweis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Reich K et al., Clinical response of psoriasis to subcutaneous methotrexate correlates with inhibition of cutaneous T helper 1 and 17 inflammatory pathways [14].</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                     |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 1, o.O. 2020
- [7] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 2, o.O. 2020
- [8] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 3E, o.O. 2020
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2019-B-045 Secukinumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern), o.O. 2019
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Secukinumab (Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 1004)
- [11] Pfizer Pharma PFE GmbH, Fachinformation Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten, Berlin November 2019
- [12] Pfizer Pharma PFE GmbH, Fachinformation Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Berlin Juni 2020
- [13] DDG & BVD, AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, o.O. 2019  
(URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-094.html>)
- [14] Reich K et al., Clinical response of psoriasis to subcutaneous methotrexate correlates with inhibition of cutaneous T helper 1 and 17 inflammatory pathways. Br J Dermatol. 2019;181:859-862.



## 5.6 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.12.2020                                                                                                                                     |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab (Cosentyx®)                                                                                                                        |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Secukinumab (Cosentyx®) von Novartis Pharma GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Secukinumab in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisiert-kontrollierte Studie CAIN457A2310 stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> |                                                       |
| <p><b>Feststellung der Zulassungsbehörde und die Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Erwachsenenpopulation sind zu berücksichtigen</b></p> <p>Festzustellen ist, dass mit Secukinumab wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung.</p> <p>Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen. Insb. ist dabei zu berücksichtigen, dass in der ersten Nutzenbewertung zu Secukinumab für die Erwachsenenpopulation der G-BA einen Hinweis für geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. Neben der eigens für die Kinder durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie werden auch diese Ergebnisse vom IQWiG in seiner Bewertung nicht berücksichtigt. Nach Auffassung des vfa ist das Vorgehen des IQWiG insgesamt nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie für die Kinder sind auch unter Berücksichtigung der Nutzenbewertung für die Erwachsenenpopulation heranzuziehen.</p> |                                                       |
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> |                                                     |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## 5.7 Stellungnahme: BVDD

|                   |                            |
|-------------------|----------------------------|
| Datum             | << 20.Dezember.2020 >>     |
| Stellungnahme zu  | << Secukinumab/Cosentyx >> |
| Stellungnahme von | << BVDD >>                 |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Klaus Strömer

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>Der BVDD befürwortet grundsätzlich den Einsatz von Biologica zur Behandlung der mittelschwer bis schwer betroffenen Kinder mit Psoriasis ab dem 6. Lebensjahr. Die Kriterien für den Einsatz müssen sich dabei gleichermassen an Wirtschaftlichkeit, Notwendigkeit und Sicherheit orientieren. Für Kinder stehen dabei für eine konsenterte Bemessung des Schweregrads anders als bei Erwachsenen weder in der S-III-LL zur Behandlung der Schuppenflechte, noch in der Literatur allgemein gültige Standards zur Verfügung. Viele in Frage kommende systemische Medikamente sind entweder nicht zugelassen oder aufgrund ihrer Nebenwirkungen mit großer Zurückhaltung in dieser Altersgruppe anzuwenden. Auch gibt es für die konventionellen Alternativen keine verpflichtenden Registerdaten, die Aufschluss über Langzeitnebenwirkungen geben könnten.</p> <p>Auch die bei Erwachsenen konsenterte Frage des Therapieansprechens ist für Kinder nicht definiert. In der Versorgungsrealität wird aber natürlich im Wissen um eine Rezidiv bei Absetzen der Therapie auch die Behandlung bei Erfolg über 12 Wochen hinaus fortgesetzt, zumal bei Erwachsenen die Dauer der Behandlung für Etanercept anders formuliert ist und eine längere Behandlung bei entsprechender Remission durchaus möglich ist. Bei vergleichbaren Safety-Daten bleiben die jungen Patienten deshalb schon wegen fehlender Alternativen in der Therapie. Diese Vorgehensweise wird unterstützt durch die Sicherheitsdaten bei der JiA bei Anwendung über 24 Wochen hinaus.</p> <p>Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität bei weitem nicht alle mittelschwer bis schwer betroffenen Kinder mit Psoriasis vor einer Therapie mit Etanercept alle geforderten</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Dr. Klaus Strömer

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Vorbehandlungen erhalten haben; sei es wegen höherer Nebenwirkungsraten, mangelnder Compliance der Eltern oder differierender Einschätzung der Schwere der Erkrankung durch den Behandler in Ermangelung eines konsentierten, objektivierbaren Schweregrades.</p> <p>Anders als das IQiG sehen wir deshalb die vorgelegte Vergleichsstudie mit Etanercept als relevant für die Beurteilung des Nutzens von Secukinumab bei Kindern an.</p> |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                     |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

**5.8    Stellungnahme: Dr. med. Ralph von Kiedrowski für Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.**

|                   |                                                                                                                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 21. Dezember 2020                                                                                                                                  |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab bei Kindern und Jugendlichen/IQWiG-Bewertung A20-78                                                                                    |
| Stellungnahme von | <b><i>Dr. med. Ralph von Kiedrowski für</i></b><br>Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.<br><i>Robert-Koch-Platz 7 10115 Berlin</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski (BVDD)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <p>Psoriasis ist eine der häufigsten Erkrankungen der Haut weltweit, die auch in Deutschland bei ca. 2-2,4% der Erwachsenen auftritt. Die Prävalenzraten der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen variieren stark je nach Alter und Geschlecht. Eine epidemiologische Analyse von Krankenkassendaten ergab für das Jahr 2005 eine Prävalenz von 0,71% unter circa 300 000 Kindern und Jugendlichen in Deutschland sowie Inzidenzraten von 0,18% bei unter 10-Jährigen und 0,83% bei 10 bis 19-Jährigen. Zudem ergab die Analyse, dass im Kindes- und Jugendalter die Rate der krankheitsassoziierten Begleiterkrankungen sogar doppelt so hoch ist wie bei Patienten im Erwachsenenalter. Ferner ist aufgrund der häufigen Manifestation im Gesichtsbereich und u.a. dadurch entstehende soziale Isolierung und Stigmatisierung der emotionale Einfluss immens groß, sodass Psoriasis im Kindes- und Jugendalter einen mitunter sogar noch größeren Einfluss auf die weitere physische und psychische Entwicklung hat, als beim Erwachsenen.</p> <p>Dies vorausgesetzt ergibt sich für die Behandlung der Erkrankung in diesen Alters- und Entwicklungsphasen ein besonderer Anspruch an Effektivität und Sicherheit, der sich leider in den zur Verfügung stehenden Optionen, -sowohl im topischen (äußerlichen) als auch systemischen (innerlichen) Segment-, nicht widerspiegelt. Dies muss an dieser Stelle bereits angemerkt werden, wenn es im speziellen anschließend um ZVT-Auswahl und Therapiealgorithmen gehen wird.</p> | Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| Auch sind viele, aus der Therapie der Psoriasis bei Erwachsenen in den letzten Jahren bekannte und diskutierte Paradigmen nicht eins zu eins auf diese Altersgruppe zu interpolieren, so nicht zuletzt die Schweregrad-Einteilung der Psoriasis oder die soweit bekannten Therapieziele.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                             |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski (BVDD)

| Seite,<br>Zeile                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Kap. 2.1<br>Tab. 2<br>S. 3 und 4 | <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:<br/>Adalimumab oder <b>Etanercept</b> oder Ustekinumab</p> <p>Ergebnisse</p> <p>Der pU zieht die Studie CAIN457A2310 zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese RCT ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Festlegung der ZVT durch den G-BA im Beratungsgespräch 5/2019 und die Ablehnung der RCT durch das IQWiG in der Dossierbewertung zeigt die Grundproblematik: eine ZVT zur Behandlung der Psoriasis dieser Altersgruppe, die zudem noch 2 unterschiedliche Entwicklungsstufen (Schulkinder &gt; 6LJ und Adoleszente &gt;12 LJ) subsumiert, ist so nicht existent. Die Ablehnung der RCT ist damit willkürlich und wäre auch bei jeder anderen</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski (BVDD)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Auswahl des pU erfolgt, denn Adalimumab ist zugelassen für Vorschulkinder ab dem 4. LJ und Ustekinumab für Adoleszente ab dem 12. LJ. Alle diese Biologika haben zudem ein Secondline-Label, wobei anzumerken ist, dass bei Adalimumab ein unzureichendes Ansprechen auf topische oder UV-Therapie gelabelt ist, obwohl eine UV-Therapie für Vorschulkinder ab 4 keine Leitlinien-Evidenz und für Schulkinder nur als „kann erwogen werden“ beurteilt ist. Gleiches gilt für Ustekinumab, hier wird zudem das Nichtansprechen auf andere systemische Therapien postuliert; leider kämen hier nur die beiden vorgenannten Biologika in Betracht, die aber keine Firstline-Option haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wie schon in früheren Verfahren zu anderen Substanzen im Hinblick auf eine Psoriasis-Therapie wäre es unabhömmlich, dass im G-BA-Beratungsgespräch und durch das IQWiG anerkannte Leitlinien, Algorithmen und Labels beachtet und angewendet werden.</p> <p>Unzweifelhaft ist vor dem dargestellten Kotext der RCT und seine Ergebnisse anzuerkennen. Zudem wird ebenso wie in früheren Verfahren darauf hingewiesen, dass unnötige RCT's, besonders in so vulnerablen Populationen wie Schulkindern und Adoleszenten, sowie die Forderungen nach unethischen Placebo-Phasen von 24 Wochen, endlich der Vergangenheit angehören.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski (BVDD)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab liegen umfangreiche Studiendaten und Real-Word-Evidenz-Daten vor, die die Wirksamkeit bereits mehrfach belegt haben. Auch der G-BA ist in mehreren Anhörungen bereits zu diesem Urteil gekommen. Da es hinsichtlich der Pathophysiologie der Psoriasis im Kindes-, Jugend- und erwachsenen-Alter keine relevanten Unterschiede gibt, wären die bekannten und erwiesenen Wirksamkeitsunterschiede auch für die Population der Indikationserweiterung zu psotulieren.</p> <p>Stattdessen fokussiert die Dossierbewertung beim Komparator auf „historische Labels“ wie die Behandlungsbegrenzung auf 24 Wochen, die ebenfalls vollkommen versorgungsirrelevant sind. Da macht es wenig Sinn, diese gesamte Dossierbewertung A20-78 weiter zu kommentieren, da es (wiedermal) nur darum geht, einer hocheffektive Therapie mittels Blockade von IL17A, die zudem durch das längere Applikationsintervall von „monatlich“ statt alle 1 oder 2 Wochen auch noch patientenfreundlicher ist, einen Zusatznutzen abzusprechen. Letztlich aber ist die Bewertung geprägt von einer völligen Unkenntnis der Versorgungsrealität (was auch dem dermatologischen Berater vorgeworfen werden muss, wenn dessen Hinweise überhaupt Gehör gefunden hat, was aber bezweifelt wird) die angesichts der weiterhin limitierten Behandlungsoptionen für diese sehr schwer betroffene und zudem durch das Lebensalter</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski (BVDD)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | äußerst vulnerablen Patientengruppe dringend weitere wirksame Therapien in der Routineversorgung benötigt.                                                                                 |                                                     |

## **Literaturverzeichnis**

**Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, AWMF-Register-Nr.: 013-094, 2018**

**S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris; Update 2017, AWMF-Register-Nr.: 013-001**

-



**5.9    Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 21.12.2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Stellungnahme zu  | Secukinumab<br>IQWiG Bericht A20-78                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Stellungnahme von | <p><b>Prof. Dr. Matthias Augustin</b> für<br/>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)<br/>PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland<br/>Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis</p> <p><i>Institut für Versorgungsforschung in der<br/>Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP),<br/>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i></p> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Psoriasis vulgaris weist in Deutschland eine Prävalenz von etwa 2,5 % Prävalenz auf, entsprechend 2 Mio. Personen. Sie stellt damit eine häufige und für viele Betroffene und ihre Angehörigen äußerst belastende chronisch-entzündliche Erkrankung dar <sup>9,10,11,12</sup> . Etwa 20% der Patientinnen und Patienten in dermatologischer Versorgung leiden zudem unter einer Psoriasis-Arthritis <sup>13,14</sup> . Die Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und autoimmunologische Erkrankungen sowie Depression ist signifikant und etwa um den Faktor zwei erhöht <sup>15</sup> , | Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

<sup>9</sup> Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. Br J Dermatol 2011; 165 (4): 865-873.

<sup>10</sup> Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90 (2): 147-151.

<sup>11</sup> Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.

<sup>12</sup> Augustin M, Reich K, Blome C, Schaefer I, Laass A, Radtke MA: Nail Psoriasis in Germany: Epidemiology and Burden of Disease. Br J Dermatol 2010; 163 (3): 580-585.

<sup>13</sup> Reich K, Krueger K, Moessner R, Augustin M: Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. Br J Dermatol 2009; 160 (5): 1040-1047.

<sup>14</sup> Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23 (6): 683-691.

<sup>15</sup> Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (1): 151-157

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>dies bereits bei Kindern<sup>16,17</sup> und in stärkerem Ausmaße bei hohem klinischen Schweregrad der Psoriasis<sup>14,18</sup>.</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen bedingt die mittelschwere bis schwere Psoriasis eine besondere Krankheitslast<sup>19</sup>. Sie verursacht starke Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und geht vielfach mit einem erhöhten Maß an Stigmatisierung, sozialer Ausgrenzung und sozialem Rückzug einher. Die nicht oder nur unzureichend behandelte Psoriasis kann die emotionale, körperliche und psychische Entwicklung von Kindern und Jugendlichen daher nachhaltig beeinträchtigen. Auch das familiäre Umfeld betroffener Kinder weist relevante Belastungen auf<sup>20</sup>.</p> <p>Im Vergleich zu nicht erkrankten Kindern und Jugendlichen entwickeln solche mit Psoriasis signifikant häufiger eine Depression sowie weitere psychische Störungen<sup>21,22</sup>. Auch kardiovaskuläre Komorbidität wie</p> |                                                     |

<sup>16</sup> Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.

<sup>17</sup> Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.

<sup>18</sup> Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.

<sup>19</sup> Randa H, Todberg T, Skov L, Larsen LS, Zachariae R. Health-related Quality of Life in Children and Adolescents with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2017 May 8;97(5):555-563

<sup>20</sup> Żychowska M, Reich A, Maj J, Jankowska-Konsur A, Szepletowski JC. Impact of Childhood Psoriasis on Caregivers' Quality of Life, Measured with Family Dermatology Life Quality Index. *Acta Derm Venereol.* 2020 Aug 18;100(15):adv00244.

<sup>21</sup> Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.

<sup>22</sup> Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>arterieller Hypertonus sowie metabolische Komorbidität wie Adipositas, Diabetes und Hyperlipidämie kommen signifikant häufiger vor.</p> <p>Therapeutischer Maßstab der juvenilen Psoriasis ist die S2k-Leitlinie in ihrer 2019 aktualisierten Fassung<sup>23</sup>. Die Versorgung der juvenilen Psoriasis wird etwa zu gleichen Teilen durch Hautärzte, Kinderärzte und Hausärzte geleistet, wobei zwischen diesen erhebliche Unterschiede im Einsatz der leitliniengerechten Therapeutika liegen<sup>24</sup>. Auch regionale Disparitäten in der Versorgung wurden beobachtet<sup>25</sup>.</p> <p>Für die Systemtherapie der Psoriasis vulgaris incl. Psoriasis-Arthritis stehen in Deutschland bei Erwachsenen nunmehr insgesamt 21 Wirkstoffe zur Verfügung, davon 15 im Erstlinienmodus und 6 in</p> |                                                     |

<sup>23</sup> Eisert L, Augustin M, Bach S, Dittmann M, Eiler R, Fölster-Holst R, Gerdes S, Hamm H, Höger P, Horneff G, von Kiedrowski R, Philipp S, Pleimes M, Schlaeger M, Schuster V, Staubach P, Weberschock T, Werner RN, Nast A, Sticherling M: S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen - Kurzfassung Teil 1 [S2k Guideline for the Treatment of Psoriasis in Children and Adolescents - Short Version Part 1]. J Dtsch Dermatol Ges 2019; 17 (8): 856-870. und

Eisert L, Augustin M, Bach S, Dittmann M, Eiler R, Fölster-Holst R, Gerdes S, Hamm H, Höger P, Horneff G, von Kiedrowski Rv, Philipp S, Pleimes M, Schlaeger M, Schuster V, Staubach P, Weberschock T, Werner RN, Nast A, Sticherling M: S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen - Kurzfassung Teil 2 [S2k Guidelines for the Treatment of Psoriasis in Children and Adolescents - Short Version Part 2]. J Dtsch Dermatol Ges 2019; 17(9): 959-974.

<sup>24</sup> Augustin M, Reich K, Glaeske G, Kämpfe S, Radtke MA, Gerdau-Heitmann C, Schick Tanz C, Schäfer I: Arzneimittelversorgung von Kindern mit Psoriasis in Deutschland [Drug Supply for Children with Psoriasis in Germany]. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11 (8): 751-755.

<sup>25</sup> Jacobi A, Kis A, Radtke MA, Augustin J, Glaeske G, Schaefer I, Augustin M: Regionale Unterschiede in der Versorgung der juvenilen Psoriasis in Deutschland. Akt Dermatol 2015; 41: 333-339.

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Zweitlinienbindung. Diese treffen auf eine zum Teil hervorragende, zum Teil noch unzureichende Versorgung in Deutschland<sup>26,27,28</sup>.</p> <p>Trotz des hohen Aufkommens an zugelassenen Systemtherapeutika für die etwa 400.000 betroffene Patienten<sup>29</sup> besteht im Vergleich zu Erwachsenen nach wie vor ein Mangel an zugelassenen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. Zugelassen waren als Biologika hier bislang lediglich Adalimumab (ab 4 J.), Etanercept (ab 6 J.) und Ustekinumab (ab 6 J.). Als nicht-biologische Systemtherapeutika sind ferner MTX und Acitretin verfügbar, deren Einsatz aber äußerst kritisch zu sehen ist und von der S2k-Leitliniengruppe nur in wenigen Ausnahmefällen empfohlen wird.</p> <p>Der monoklonale Antikörper Secukinumab stellt das erste für die Indikation Psoriasis vulgaris in Deutschland zugelassene Biologikum aus der Gruppe der Interleukin-17 – Inhibitoren dar. Secukinumab hat sich in der Versorgung der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen seit seiner Verfügbarkeit im Jahr 2015 als wirksam,</p> |                                                     |

<sup>26</sup> Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6 (8): 640-646.

<sup>27</sup> Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (10): 833-839.

<sup>28</sup> Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. Dermatology 2009; 219 (1): 54-58.

<sup>29</sup> Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014. ISBN: 978-3-00-043464-8.

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>nutzenbringend und gut verträglich erwiesen. Die Sicherheitsdaten im Deutschen Psoriasis-Register PsoBest lassen gegenüber den konventionellen Systemtherapeutika wie auch gegenüber den anderen Biologika keine relevanten Signale erkennen, so dass der Einsatz von Secukinumab in der Versorgung der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zum Standard geworden ist und dieses das am häufigsten verordnete Biologikum in der Systemtherapie der Psoriasis darstellt.</p> <p>Wir begrüßen es, das mit der Indikationserweiterung von Secukinumab auf die Altersgruppe von 6-17 Jahren die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren juvenilen Psoriasis vulgaris um eine wichtige Behandlungsoption erweitert wurde. Wenngleich die Erkrankung in diesem Alterssegment im Vergleich zu Erwachsenen seltener ist, so finden sich in der Versorgung schwere Verläufe in relevanter Zahl, die eine Systemtherapie mit wirksamen und gut verträglichen Therapeutika erfordern. Die Zulassungs- und Studiendaten für Secukinumab haben gezeigt, dass beides durch diese Substanz gewährleistet ist. Dies ist um so wichtiger, als in der Therapie der jugendlichen Psoriasis nur wenige Systemtherapeutika zugelassen sind.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu speziellen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 3               | <p>Zitat: „Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Fototherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. Damit umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Etanercept nur einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Secukinumab.“</p> <p>Stellungnahme:<br/>Für den Schweregrad der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen gibt es keine einheitlichen Definitionen. Die Klassifikationen werden international uneinheitlich verwendet, in Deutschland hat selbst die S2k-Leitlinie hierzu keine verbindliche Systematik. Deswegen kann das zugelassene Anwendungsgebiet von Etanercept im Zulassungstext nicht von dem des Secukinumab unterschieden werden. Dies gilt um so mehr, als die unterschiedlichen Formulierungen der Schweregrade eher historische Gründe haben, wie sie sich auch bei anderen Alt-Präparaten in der Systemtherapie der Psoriasis finden, etwa bei MTX oder den Retinoiden.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 4 | <p>Zitat: „Die Behandlung mit Secukinumab erfolgte nicht vollständig entsprechend der Fachinformation. Secukinumab wurde als niedrige und als hohe Dosis gegeben, wobei nur die Dosierungen in den Secukinumab-Armen mit niedriger Dosis weitgehend den zugelassenen Dosierungen entsprachen. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Behandlungswochen mit Secukinumab nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll gemäß Fachinformation ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.“</p> <p>Stellungnahme:<br/>In der Anwendung der Dosierungen kann im vorliegenden Fall kein Nachteil für die Nutzenbewertung abgeleitet werden. Das Absetzen der Behandlung zu Woche 16 aufgrund fehlender Ansprache widerspräche der Rationale einer klinischen Studie. Insofern ist die Abweichung von der Fachinformation hier nachvollziehbar.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|



|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | <p>Zitat: „Die Fachinformation von Etanercept sieht vor, dass bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, die Behandlung abgebrochen werden sollte. Auch hier geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor, inwiefern in der Studie ein Therapieabbruch bei Nichtansprechen in Betracht gezogen werden sollte. Kinder und Jugendliche können bei einem Ansprechen auf die Therapie für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt werden. Die Behandlung mit Etanercept entspricht im Hinblick auf das Vorgehen bei Nichtansprechen zu Woche 12 sowie die Dauer der Behandlung über 24 Wochen hinaus nicht den Vorgaben gemäß Fachinformation, wie weiter unten beschrieben wird..“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die erwähnte Begrenzung der Anwendung auf maximal 24 Wochen bei Kindern und Jugendlichen ist bestenfalls theoretischer Natur. Auch bei Kindern handelt es sich bei der schweren Plaque-Psoriasis mit der Indikation zur Biologika-Therapie regelhaft um eine chronische, längerfristig systemisch behandlungsbedürftige Erkrankung, bei der in der Praxis die Behandlung mit Etanercept fortgeführt wird, dies bislang auch mangels alternativer Biologikatherapien. Definitorisch ist das Intervall der Unterbrechung im Übrigen keinesfalls festgelegt.</p> <p>Es entzieht sich zudem der Nachvollziehbarkeit, warum die 24-wöchige Behandlungszeit mit Etanercept nicht als Vergleich für das Secukinumab herangezogen werden sollte – diese ZVT war ja sogar vom GBA vorgegeben worden.</p> <p>Der Wechsel auf eine andere Systemtherapie nach Woche 12 würde im Übrigen dem Studienziel des Vergleiches der Langzeitwirkungen widersprechen. Auch ist aus den klinischen Verlaufsdaten Verlauf bekannt, dass Etanercept in den Wochen 13-24 noch eine weitere Steigerung der Effektivität aufweisen kann. Diese würde beim Wechsel der Therapie unbeachtet bleiben. Vor</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Ein Teil der eingeschlossenen Patienten konnte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept bezogen auf die Vorbehandlung nicht entsprechend der Zulassung angewendet wurde. Es erfolgte deshalb die Einschränkung auf die Auswertung der Sensitivitätsanalyse C.</p> <p>Entsprechend der Zulassung von Etanercept sollte bei fehlendem Ansprechen nach 12 Wochen die Therapie abgebrochen werden. Aus den Studiendaten der Studie CAIN457A2310 geht hervor, dass ca. ein Drittel aller Patienten kein PASI75 Ansprechen zu Woche 12 erreicht hat. Dies führt zu einem potenziell hohen Verzerrungspotential, da Patienten möglicherweise weiter mit Etanercept behandelt wurden, anstatt auf eine andere ggf. wirksamere Therapie zu wechseln.</p> <p>Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die untersuchte Studienpopulation umfänglich die Patienten im Anwendungsgebiet adressiert.</p> |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|    | diesem Hintergrund ist es sinnvoll gewesen, den Vergleich mit Etanercept über 52 Wochen durchzuführen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                |
| 17 | <p>Zitat: „Eine Fortführung über weitere 28 Wochen führt nicht nur dazu, dass Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen haben, weiterhin eine unwirksame Therapie erhalten haben. Vielmehr wurden auch Patientinnen und Patienten, die gut auf Etanercept angesprochen haben, weiterbehandelt und damit dem Risiko von unerwünschten Ereignissen (UEs) ausgesetzt“</p> <p>Stellungnahme:<br/>Die Annahme, dass die Patienten einem erhöhten Risiko von unerwünschten Ereignissen ausgesetzt würden, wenn sie über Woche 24 hinaus behandelt wurden, ist sachlich nicht richtig. Vielmehr würde auch jeder Therapiewechsel zu einem anderen Biologikum mit einem vergleichbaren oder höheren Risiko einhergehen. Für das Vorliegen eines „erhöhten“ Risikos gibt es keinerlei Datenlagen.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 23 | <p>Zitat: „Schritt 1) Anteil der Patientinnen und Patienten mit juveniler Psoriasis<br/>Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit juveniler Psoriasis mit einer Spanne von 0,12 % bis 0,45 % in der GKV zieht der pU mehrere Publikationen heran.<br/>Die Untergrenze entnimmt der pU einem Abstract von Biermann und Melzer aus dem Jahr 2019 [9]. Darin wird über eine Auswertung berichtet, die auf Daten von ca. 4,34 Millionen gesetzlich versicherten Kindern und Jugendlichen beruht. Mittels der Diagnosen der Codes L40.x „Psoriasis“ und L40.0 „Psoriasis vulgaris“ gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) wurden die betroffenen Kinder und Jugendlichen identifiziert.“</p> <p>Stellungnahme:<br/>Die gesetzte Untergrenze der Prävalenz von juveniler Psoriasis ab sechs Jahren ist nicht nachvollziehbar. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz der Psoriasis von Geburt bis zum 18. Lebensjahr nach Altersklassen eine fast lineare Zunahme aufweist, die ab sechs Jahren schon im Bereich über 0,4-0,6% liegt<sup>17</sup>.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| 24 | <p>Zitat: „Die weitere Einschränkung auf den Schweregrad mittelschwer bis schwer wurde nach Angabe des pU auf Grundlage der Verordnungen von Wirkstoffen für mittelschwere bis schwere chronische Psoriasis vorgenommen. Solche Verordnungen trafen auf einen Anteil von 5,71 % zu [14,15].“</p> <p>Stellungnahme:<br/>Die weitere Einschränkung auf den Schweregrad mittelschwer bis schwer durch die Beobachtung des Einsatzes systemischer Wirkstoffe anhand von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung stellt eine relevante Unterschätzung dar. Es ist hinreichend bekannt, dass in der Systemtherapie der Psoriasis bis heute hin eine Unterversorgung vorliegt, die unmittelbar in diese Abschätzung einfließt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | <p>Zitat: „Die weitere Einschränkung auf den Schweregrad mittelschwer bis schwer wurde nach Angabe des pU auf Grundlage der Verordnungen von Wirkstoffen für mittelschwere bis schwere chronische Psoriasis vorgenommen. Solche Verordnungen trafen auf einen Anteil von 5,71 % zu [14,15].“</p> <p>Stellungnahme: Insgesamt ist der Anteil von 5,71 % an Patienten, denen ein mittelschwerer bis schwerer Grad zugeschrieben wird, als zu niedrig anzusehen.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet und zumindest bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.</p> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

# Mündliche Anhörung



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Secukinumab (D-577)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Januar 2021  
von 11.27 Uhr bis 12.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kress  
Herr Dr. Wasmuth  
Frau Dr. Biermann  
Frau Dr. Marx

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Fotiou  
Herr Görgen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Sandner  
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Herr Dr. Häck  
Herr Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr  
Herr Henk

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Reichhold  
Herr Guerlevik

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:27 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum zweiten Teil von Secukinumab. Ich wünsche allen, die an der vorherigen Anhörung nicht teilgenommen haben, ein frohes neues Jahr. Es kann eigentlich nur besser werden, zumindest was die äußeren Rahmenbedingungen angeht. Wir befinden uns im §35a-Verfahren. Basis der Anhörung ist die Dosierbewertung des IQWiG vom 27. November vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Novartis als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, als pharmazeutische Unternehmer Almirall, Hermal, Lilly, medac, UCB und als Verbände der Bundesverband Deutscher Dermatologen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Jetzt wieder die Anwesenheitsfeststellung: Für Novartis sind Herr Dr. Kress, Herr Dr. Wasmuth, Frau Dr. Biermann und Frau Dr. Marx anwesend. – Ja, Danke. Herrn Dr. von Kiedrowski sehe ich. Herrn Professor Augustin sehe ich auch. Herr Dr. Fotiou und Herr Görden von Lilly sind anwesend, ebenso Herr Sandner und Frau Dr. Sickold von Almirall. Ja. Herr Dr. Häck von UCB? – Herr Häck? – Okay. Da machen wir ein Fragezeichen. Herr Schmidt von UCB, ja, Herr Bahr und Herr Henk von medac, Herr Reichhold von AbbVie auch. Herr Guerlevik von AbbVie? – Fragezeichen. Herr Dr. Rasch vom vfa ist immer noch da. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Die entscheidende Frage ist: Wird die Studie angeschaut, wird sie nicht angeschaut? Ich glaube, das ist der Kern dessen, was wir jetzt besprechen müssen. Über andere Randfragen kann man diskutieren, muss man aber nicht. Wer macht das? – Herr Kress, bitte.

**Herr Dr. Kress (Novartis):** Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Es geht um die zweite Anhörung heute zu Secukinumab, und zwar um das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren. Für die Indikation sind jetzt von Novartis dabei: Herr Timo Wasmuth, Frau Mona Biermann aus der Medizin und Frau Almuth Marx für Fragen zur Statistik. Die Plaque-Psoriasis – wir hatten vorher schon darüber gesprochen – ist eine entzündliche Hautkrankheit und kann auf die Gelenke übergehen. Kinder und Jugendliche leiden stark unter einer doppelten Belastung. Das sind einerseits körperlich der Juckreiz, Entzündungen und Schuppungen der Haut, und andererseits sind die entzündeten Hautstellen oft an Händen und Gesicht sichtbar. Man kann sich leicht vorstellen, wie andere Kinder darauf reagieren, und welche Stigmatisierungen und emotionalen Belastungen das für die Kinder bedeuten kann.

Die pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis haben daher eine stark beeinträchtigte Lebensqualität. Wirksame Behandlungen der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter müssen daher die Symptome lindern, die Lebensqualität erhöhen, dauerhaft wirksam sein, damit sich die Kinder dauerhaft gut in ihre Umgebung und in die Gruppe Gleichaltriger integrieren können. Für diese jungen Patienten ist Secukinumab eine neue Behandlungsoption. Bei Erwachsenen sind Sicherheit und Wirksamkeit in der Indikation bereits nachgewiesen und ein Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt.

Häufig wird in einer solchen Situation ein Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder angestrebt. Wir sind einen anderen Weg gegangen und haben in einer direktvergleichenden Studie eine Überlegenheit von Secukinumab gezeigt. Hier wurden Kinder und Jugendliche mit einer schweren Plaque-Psoriasis untersucht. Wir haben Secukinumab mit Etanercept verglichen. Etanercept deshalb, weil es damals die einzige zugelassene und in der Versorgung etablierte zweckmäßige Vergleichstherapie war. Wir haben beide Wirkstoffe in einem direkten Vergleich über 52 Wochen verglichen. Dieser lange Zeitraum war notwendig, weil es sich bei Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt und weil diese Erkrankung nach Jahreszeiten variieren kann. Das Studiendesign haben wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgestellt und es in dieser Form umgesetzt.

Im Vergleich von Secukinumab zu Etanercept haben wir eine größere Verbesserung der Hautsymptomatik mit Secukinumab gesehen. Die Verbesserung war statistisch signifikant. Das heißt, Secukinumab führt bei mehr Patienten zu fast erscheinungsfreier bzw. abgeheilter Haut. Der Unterschied zu Etanercept war signifikant, und diese Linderung ist für die Patienten sichtbar und auch spürbar.

Das IQWiG stuft die eingereichte Studie für den Nachweis des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Etanercept als ungeeignet ein und hat deshalb die Daten nicht bewertet. Wir haben dazu Stellung genommen und wie vom IQWiG gefordert zusätzliche Analysen inklusive der Sensitivitätsanalysen zu Woche 24 nachgereicht. Wir würden jetzt gerne die Gelegenheit nutzen, Ihnen zu zeigen, dass diese direktvergleichende Studie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen erbringt und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Kress. Ich bin persönlich froh, dass überhaupt eine direktvergleichende Studie vorgelegt worden ist, denn wir wissen alle, dass wir bei einem anderen Wirkstoff nur im Wege des Evidenztransfers eine Bewertung vorgenommen haben. Meine erste Frage geht an die Kliniker, weil sie, glaube ich, den Kern berührt. Einer der zentralen Kritikpunkte war, dass abweichend von der Fachinformation hier Etanercept eingesetzt worden sei, weil es in der Studie über 52 Wochen verabreicht worden ist. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie sieht das in der klinischen Praxis aus? Wird eine Therapie mit Etanercept regelhaft länger als zwölf bzw. 24 Wochen weitergeführt, und in welcher Art und Weise wird die Frage – das ist der entscheidende Punkt, der auch in der Fachinformation abgebildet ist – des Ansprechens bzw. Nichtansprechens festgestellt? Gibt es ein standardisiertes Verfahren? Das ist einer der wesentlichen Punkte für die Frage, ob man sich am Ende des Tages die Studie anschauen kann oder nicht. Vielleicht können Sie, Herr Augustin oder Herr von Kiedrowski, uns dazu einige Angaben machen. Wie sieht das in der Praxis aus? Ist nach 12 oder 24 Wochen stopp? Wie findet regelhaft vorgesehene Hopp- oder-Top-Entscheidung nach einer bestimmten Therapiedauer statt? Wer möchte? – Herr Augustin?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ich lasse Herrn Dr. von Kiedrowski den Vortritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sind so vornehm heute, der eine lässt dem anderen den Vortritt. Das ist richtig gut. – Herr von Kiedrowski, bitte schön.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Vielen Dank für das Wort. – Ich glaube, dass es tatsächlich notwendig ist, die reale Versorgung gerade von Kindern und Jugendlichen in dem Punkt noch



einmal darzustellen. Das mache ich an der Stelle gerne. Natürlich gibt es eine Beurteilung hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu mehreren Zeitpunkten. Das, was aber im Label von Etanercept hier herangezogen wird, ist vielleicht historisch bedingt und hat nichts mit der Realität zu tun. Auch ein Erwachsener, erst Recht ein Kind, wo wir deutlich weniger Behandlungsoptionen überhaupt haben, wird nicht nach 24 Wochen, also nach einem halben Jahr, wo ich zum Teil erst zwischen Woche 12 und Woche 24 bei Etanercept, weil es im Ansprechen deutlich schwächer ist, entscheidende Wirksamkeit sehe, wieder abgesetzt.

Das war ganz am Anfang so, als Etanercept zur Psoriasistherapie auf den Markt gekommen ist. Wir hatten seinerzeit bei Erwachsenen immer das Problem, dieses Absetzen nach 24 Wochen in der Realität durchzuführen. Auch bei Erwachsenen wurde damals vielleicht einmal eine Woche ausgesetzt, um dem Label zu genügen, und danach die Therapie fortgesetzt. Wenn man heute einen Behandlungserfolg sowohl beim Erwachsenen, aber erst Recht bei der vulnerablen Gruppe von Kindern und Jugendlichen erreicht, würde man niemals – das wissen wir heute aus vielen Anhörungsverfahren – eine erfolgreiche Therapie stoppen.

Erstens. Wir haben viel zu wenige therapeutische Optionen, vor allen Dingen in dieser jetzigen Altersgruppe. Zweitens wissen wir, dass das mehrmalige An- und Absetzen mitunter zu Wirkverlusten führen kann. Also wäre in jedem Falle eine Behandlungsfortführung über die Woche 24 hinaus absolut indiziert. Ich wüsste kein einziges Kind oder keinen Jugendlichen, bei dem ich eine Therapie nach erfolgreicher Krankheitskontrolle zu irgendeinem Zeitpunkt abgesetzt habe, wenn es nicht einen besonderen Grund dafür gab. Nach zwölf Wochen findet wie auch zwischendurch eine Kontrolle des Ansprechens statt. Man muss immer nachjustieren, gegebenenfalls einen verzögerten Wirkeintritt mit den Eltern besprechen, wo man vielleicht mit Topika nachhilft, was nicht im Rahmen einer klinischen Studie erlaubt ist, aber in der Realität. Jetzt zu sagen, zwölf Wochen sehe ich das Kind nicht oder erst nach 24 Wochen, das wird in der Realität nicht stattfinden.

Klare Aussage: Es ist extrem schwierig für ein neues Präparat, ein Präparat zu finden, das das gleiche Label hat. Etanercept hat eigentlich auch ein Second-Line-Label. Herr Behrens hat vorhin in der Anhörung gesagt, dass es eigentlich in der Firstline-Anwendung – da können Sie die entsprechende Leitlinie studieren – für Kinder und Jugendliche kein geeignetes Präparat gibt. Auch das wäre ein Kritikpunkt an dieser Studie, was aber letztlich der Tatsache geschuldet ist, dass es so wenige therapeutische Optionen gibt. – Ich hoffe, ich habe die Frage hiermit beantworten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ich kann das nur vollumfänglich unterstützen und will davon nichts wiederholen. Es war aus meiner Sicht alles richtig wiedergegeben. Was die Option angeht, dass man in einem ungünstigen Verlauf die Therapie aus ethischen Gründen unterbricht, so besteht die natürlich auch in einer klinischen Studie. Es wird bei jeder Studienvisite geprüft, ob ein erkennbarer Schaden entsteht. Aber es ist in dieser Studie so gewesen, dass man nach zwölf, auch nach 24 Wochen nicht unbedingt das volle Ausmaß der Wirkung wegen des langsamen Ansprechens von Etanercept erwarten kann. Insofern ist ein Großteil der Patienten auf dem Medikament geblieben. Aber wir als Studienärzte gehen her

und stoppen die Therapie, wenn wir sehen, dass wirklich ein Schaden entsteht. Insofern kann man in dieser Studie an keiner Stelle davon sprechen, dass ein ethisches oder Sicherheitsproblem bestanden hätte, so, wie sie durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Augustin. – Fragen der Bänke? – Herr Marx, GKV-SV, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. Sie haben schon viel zum Einsatz von Etanercept, was der Komparator in der Studie war, beigetragen. Vielen Dank dafür. Meine Frage wäre: Wie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt generell der Behandlungsstandard der Plaque-Psoriasis bei Kindern? Wir haben noch die Tatsache, dass Adalimumab zugelassen ist und auch breiter zugelassen ist. Wir haben die Tatsache, dass Etanercept nur bei schwerer Psoriasis zugelassen ist. Das wäre meine Frage an Sie: Wie definieren Sie, dass es keine Kriterien zur Feststellung des Schweregrades gibt, wie das bei Erwachsenen der Fall ist, wo wir Kriterien haben, wann wir von einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis genau sprechen können? Deshalb würde ich gern von den Klinikern wissen, nach welchen Kriterien, welche klinische Präsentation muss der Patient haben, damit Sie die Entscheidung treffen, zu welcher Behandlungsoption Sie greifen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. Wer möchte? – Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Herr Marx, in der Tat gibt es keine Klarheit und Einheitlichkeit über die Schweregradklassifikation, wie sie im Label hinterlegt ist. Wir haben aber eine Leitlinie, eine S2k-Leitlinie und einen Expertenkonsens. Der lautet, dass bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis ein besonderes Augenmerk auf deren spezielle Situation, auf die Sicherheit und eine sehr konservative Indikationsstellung nötig ist. Das im Hinterkopf habend, wird aber das Indikationsspektrum für Etanercept dasselbe sein, wie wir es auch für die anderen Biologika haben. Das heißt, aus diesem Label „schwer“ entsteht nicht etwa eine Subgruppe, die man nur herausnimmt im Gegensatz zum Beispiel zu Adalimumab, sondern generell gibt es eine Prüfung darauf, ob aufgrund des objektiven und des subjektiven Schweregrades der juvenilen Psoriasis eine Systemtherapie erforderlich ist. Dann wird geprüft, welches Präparat infrage kommt. Hineinfließen also als objektiver Schweregrad auch der PASI und damit die sichtbare schwere Situation, und es fließt hinein die Lebensqualitätseinbuße in Form des DLQI oder des CDLQI bei Kindern. Diese beiden Komponenten werden abgeprüft, und bei gegebener Indikation zur Systemtherapie ist das eine mittelschwere bis schwerere Form, die dann mit einem der zur Verfügung stehenden Systemtherapeutika behandelt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Augustin. Herr Kiedrowski, Ergänzung? – Herr von Kiedrowski, bitte.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Gerne, weil Sie gerade auf dieses Label der schweren Psoriasis hingewiesen haben. Wir haben hier tatsächlich etwas, das eigentlich nur durch die Historie erklärt werden kann. Denken Sie bitte, dass wir die gleiche Diskrepanz auch im Erwachsenenbereich haben. Auch da war lange Ciclosporin oder Methotrexat als Firstline-Indikation im Erwachsenenbereich, obwohl die Label dort die besondere Schwere und wir andere Medikamente für die mittelschwere Psoriasis zugelassen hatten. Das Label von Etanercept ist in der realen Anwendung vollkommen gleich mit den jetzt neu zugelassenen. Man muss aber sagen, dass zum Zeitpunkt dieser Studie überhaupt kein Komparator zur

Verfügung stand; denn Adalimumab hat ein anderes Altersspektrum, ist schon für die Vierjährigen zugelassen, Ustekinumab war zu dem Zeitpunkt erst ab zwölf zugelassen. Das hat sich erst in der jüngsten Vergangenheit geändert. Das heißt, zum Zeitpunkt dieser Studie, die auch wir in der Dermatologie begrüßt haben, war letztlich ein identischer Komparator von der Fachinformation her nicht vorhanden, Etanercept aber zumindest im Altersspektrum gleich und die Formulierung, wie gesagt, der besonderen Schwere oder schweren Psoriasis historisch bedingt.

Ansonsten ist die Auswahl auch auf die ähnlichen Schweregradeinstufungen wie bei den Erwachsenen fokussiert. Es kommt noch hinzu, dass wir das Kriterium haben, ob durch andere Maßnahmen, gegebenenfalls durch eine topische Therapie ein Krankheitsgeschehen im Griff zu halten ist, bevor man auf eine innerliche Behandlung geht. Auch da haben wir die besondere Situation, dass in diesen Altersgruppen deutliche Einschränkungen in der Auswahl der Medikamente bestehen. Das alles ist zu berücksichtigen: die objektive Krankheitslast, die subjektive Krankheitslast und das deutlich eingeschränkte therapeutische Armamentarium.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Jetzt habe ich Frau Bickel, KBV. Bitte schön.

**Frau Bickel:** Nur dass ich das für mich richtig verstanden habe: In der klinischen Praxis – das ist eine Frage an die Kliniker – ist es so, dass sowohl die Patienten über 24 Wochen auch mit Etanercept hinaus therapiert werden, wenn sie einmal gut angesprochen haben? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie sah das mit Etanercept nach zwölf Wochen aus? Ist da geschaut worden, ob es – es war eine doppelblinde Studie – ein Therapieansprechen gab, ja oder nein? Was war, wenn es kein Therapieansprechen gegeben hat? Was ist in der Studie dann passiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Erste Frage an die Kliniker, die Sie wahrscheinlich mit Ja beantworten.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Klares Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beide?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann pharmazeutischer Unternehmer, Woche zwölf. Was ist passiert? Wie ist das Ansprechen in irgendeiner Form angeschaut worden? Wer macht das? – Frau Dr. Biermann, bitte.

**Frau Dr. Biermann (Novartis):** Vielen Dank. – Frau Bickel, die Frage ist natürlich berechtigt. Wir haben in unserer Studie einen sehr hohen Sicherheits- und Qualitätsanspruch und haben das Ansprechen überprüft, da die Patienten einmal im Monat am Zentrum waren, dort vom Screen-Team gesehen wurden. Es wurde auf patientenindividuellen Entscheidungen entschieden, ob der Patient von der Therapie profitiert. Das heißt, es war zu jedem Zeitpunkt gegeben, wahrscheinlich sogar etwas häufiger als in der klinischen Praxis, da es tatsächlich einmal monatlich stattgefunden hat. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage dazu, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja. Was ist passiert, wenn er nicht profitiert hat?

**Frau Dr. Biermann (Novartis):** Wenn der Patient nach Einschätzung des Arztes nicht von der Therapie profitierte, bestand jederzeit die Möglichkeit, die Behandlung abubrechen oder die Studie zu verlassen. Das war bei vier Patienten im Etanercept-Arm der Fall, wo die Behandlung aufgrund von Unwirksamkeit abgebrochen wurde. Das ist in jeder klinischen Studie selbstverständlich so der Fall. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Marx mit einer Nachfrage, und dann Frau Nink, IQWiG. Herr Marx, bitte und dann Frau Nink.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich hatte noch eine Frage gestellt bezüglich des Stellenwertes der verschiedenen Therapeutika, die wir haben, Ustekinumab und Adalimumab. Sie gehen in Ihren Ausführungen mehrfach auf das sehr langsame Ansprechen von Etanercept ein. Wie ist das im Vergleich zu den anderen Antikörpern, und wie ist der Stellenwert der verschiedenen Arzneistoffe in der Therapie der Kinder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Wer möchte beginnen? – Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Wir haben inzwischen bekanntermaßen die Auswahl zwischen mehreren Präparaten und wägen ab, ob es besonders notwendig ist, eine schnelle und hohe Wirksamkeit zu erzielen. Kommt es darauf an, eher dem Sicherheitsbedürfnis Rechnung zu tragen oder der Erfahrung, die wir mit den Medikamenten haben? Wie ist es mit dem Applikationsintervall? Da gehen noch weitere Kriterien ein, bei denen wir nicht immer bei demselben landen. Auch die S2k-Leitlinie, die wir zur juvenilen Psoriasis verfasst haben, legt das innerhalb dieser infrage kommenden Medikamente nicht eindeutig fest. Noch heute werden Ersteinstellungen auf Etanercept gemacht, weil hier für die Behandlung von Kindern die längsten Erfahrungen bestehen. Das ist für manche Kollegen wichtig. Wir selbst setzen inzwischen, wenn vom Alter her auch im Label passend, häufig die Interleukin-17-Blocker ein, weil die Antwort schneller und die Aussicht auf hinreichendes Ansprechen höher ist. Aber ich würde nach wie vor sagen, dass alle der zugelassenen Biologika bei Psoriasis immer noch ihren Platz haben und eingesetzt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Augustin. – Ergänzungen, Herr von Kiedrowski oder okay?

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Das kann ich so unterstützen. Aber es spielt je nach Ausgangsschwere eine wichtige Rolle, gerade bezogen auf das Alter, gegebenenfalls mit einem sehr schnell wirksamen Präparat bei den Kindern und Jugendlichen, die nicht unbedingt von einer Injektionstherapie, gegebenenfalls sogar im Wochenrhythmus, begeistert sind, einen Effekt zu erzielen, was dann im Prinzip für die Therapietreue eine große Wichtigkeit hat. Insofern ist es so, dass sehr individuell, je nach Schwere und Patientenprofil, auch die Eltern müssen dort mit ins Boot geholt werden, bei den immer noch nur wenigen Optionen alle in der täglichen Versorgung vorkommen. Es sind deutlich weniger Präparate und Substanzgruppen, als wir das im Erwachsenenbereich haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Nink und dann Frau Bickel. Frau Nink, IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Ich habe einen Punkt, den Frau Biermann eben schon erläutert hat, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie regelmäßig angeschaut wurden. Natürlich ist es in jeder Studie möglich, dass die Patientinnen und Patienten die Studie abbrechen, wenn sie den Eindruck haben, dass die Situation für sie nicht gut ist. Aber das ist etwas anderes, als wenn man tatsächlich in der Studie einen Punkt definiert, an dem man sagt, nach zwölf Wochen schaue ich mir die Patientinnen und Patienten an, und dann entscheide ich, wie ich therapeutisch weitermache. Das mag nach zwölf Wochen sein, nach 16 Wochen, aber dass man so eine Art Weichenstellung in der Studie hat.

Wir sehen in der Studie, dass wir über mehrere Zeitpunkte für den PASI 75 – wir haben den PASI 75 als Ansprechen gewählt, weil er das Kriterium ist, das der pU selber in der Studie für Ansprechen gewählt hat – ungefähr ein Drittel der Patientinnen und Patienten im Etanercept-Arm haben, die kein Ansprechen nach PASI 75 haben und auch bis Woche 24 hinaus. Da wäre meine Frage an die Kliniker: Was machen Sie mit diesen Patienten, wenn Sie dauerhaft sehen, dass sie kein Ansprechen haben? Würden Sie die über ein ganzes Jahr mit dieser Therapie weiterbehandeln, oder würden Sie Alternativen in Erwägung ziehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Wer möchte? – Herr Augustin, bitte und dann Herr von Kiedrowski.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Wie gesagt, wenn wir die Therapie mit Etanercept starten, wissen wir, dass wir nach zwölf oder sogar nach 24 Wochen nicht zwingend schon das maximale Wirkungsmaß erzielen. Darüber informieren wir und klären auf. Wenn dies gemeinsam so akzeptiert ist, dann messen wir nach Woche zwölf den Wert. Wenn dann ein PASI 50 dabei herauskommt, wird in der Erwartung eines höheren PASI-Wertes weiterbehandelt. Gleiches gilt für Woche 24. Auch jenseits von Woche 24 kann die Wirksamkeit bei denjenigen, die noch keinen PASI 75 erreicht haben, noch eintreten. Insofern gibt es nicht zwingend einen Anlass, abzusetzen. Deshalb ist die Frage: Wo steht man dann? Steht man in der Nähe von einem PASI 75-Wert und hat ihn nur nicht erreicht oder gibt es gar kein Ansprechen? Für diesen Fall, dass ein inakzeptabel geringes Ansprechen gegen Null da ist, wird man abbrechen, was offenbar in Einzelfällen auch getan wurde. In der Praxis wird man adjuvant nach Woche 24, wenn es an einzelnen Stellen nicht hinreicht, möglicherweise topisch mit behandeln. Das ist etwas, was aus naheliegenden Gründen im Studienprotokoll nicht vorgesehen war und akzeptabel ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski hat sich auch gemeldet. Dann Frau Biermann vom pU, ich vermute auch dazu. Herr von Kiedrowski, bitte.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Es ist gerade angedeutet worden: Eine PASI 75-Reduktion ist das, was wir nach Leitlinie bislang als Therapieziel haben, aber der Cut-off ist normalerweise mindestens eine PASI 50-Reduktion. Es hängt dann auch, das ist von Herrn Augustin gerade angesprochen worden, von der Akzeptanz des Patienten und der Eltern ab, ob damit eine gewisse Zufriedenheit mit der Chance, im weiteren Verlauf noch Besserung sowohl in der Monotherapie als auch durch adjuvante Therapieverfahren erzeugen zu können,

besteht. Insofern ist das in klinischen Studien immer ein härterer Cut-off als in der realen Versorgung. Aber eine PASI 50-Reduktion muss zu einem adäquaten Zeitpunkt dargestellt sein, sonst würde man auf jeden Fall als Studienarzt gegebenenfalls sagen, dass eine solche Studie angebrochen wird, weil das über einen längeren Zeitraum nicht tolerabel ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch Frau Biermann, danach würde ich Frau Nink die Frage stellen, ob damit ihre Frage beantwortet ist, und dann wäre Frau Bickel dran. Frau Biermann, bitte.

**Frau Dr. Biermann (Novartis):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Frau Nink, ich möchte hinzufügen und damit an die Kliniker, die gerade gesprochen haben, anknüpfen: Es ist so, dass man sich hier nicht nur die PASI 75-Response anschauen kann. Das wäre auch im klinischen Alltag nicht der Fall. Die Lebensqualität ist auch sehr wichtig, um eine erfolgreiche Therapie zu beurteilen. Wir haben uns die Patienten im Verlauf noch einmal angeschaut, sowohl nach Woche zwölf als auch nach Woche 24, und haben gesehen, dass die Patienten schon alle an Woche zwölf unter Berücksichtigung dieser beiden Aspekte profitiert haben. Hier lag kein inadäquates Therapieansprechen vor.

Hinzu kommt, dass sie im weiteren Verlauf, auch nach Woche 24 sehr häufig noch PASI - Verbesserungen hatten, sich das Therapieansprechen bis Woche 52 stark verbessert hat. Das ist das, was Professor Augustin gerade erwähnt hat, dass bei vielen Therapien im längeren, weiteren Verlauf ein noch Ansprechen zu beobachten ist. So war das auch bei unseren Patienten in der Studie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Nink, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Nink:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Der Einsatz von Etanercept ist in der Versorgungspraxis bei Kindern aber nicht ausschließlich auf Patienten beschränkt, die eine schwere Plaque-Psoriasis haben? So ist das Label. Habe ich Sie da richtig verstanden? Wie sieht das in der Praxis aus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** In der Praxis gibt es eine Reihe von Kriterien, die nicht einheitlich der Klassifikation „schwer“ zugeordnet werden können, sondern nach einer Klassifikation auch „mittelschwer“, und dennoch wird Etanercept eingesetzt. Da gebe ich Ihnen recht. Herr von Kiedrowski hat sogenannte Upgrade-Kriterien angesprochen, nach denen auch ein PASI nicht zehn oder höher sein muss, wenn die bestehenden Läsionen unmittelbar sehr schwer sind, weil sichtbar, weil starken Nagelbefall beinhaltend. All das subsummiert sich dann unter der Indikationsstellung zur Systemtherapie. Ich würde in keiner Weise den Begriff „schwer“ hier in der Versorgungspraxis überhaupt einbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Gerade bei Kindern und Jugendlichen ist das, was hier jetzt als mittelschwer nach irgendwelchen Scores oder Kriterien angesehen ist, oft schwer, weil besondere Situationen vorliegen, weil wir auch Patienten haben, die in einer Entwicklungsphase sind, die sehr prägend ist. Insofern ist dieser Begriff „schwer“ und „mittelschwer“ dort an Einzelscores individuell zu erklären. Wie gerade gesagt, dieser Begriff „schwer“ im Label von Etanercept hat einen historischen Wert und ist eigentlich in der heutigen Zeit so nicht mehr gegeben, auch nicht im Erwachsenenalter, obwohl es dort noch ein Second-Line-Label gibt. Es sind historische Gründe, die zu diesem Wording geführt haben. Das hat aber mit der klinischen Realität und Versorgung im Moment nichts mehr zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Bickel:** Ja, super. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. – Doch, Herr Marx, noch einmal.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage direkt an Herrn Dr. von Kiedrowski. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme schreiben Sie: Viele aus der Therapie der Psoriasis bei Erwachsenen in den letzten Jahren bekannte diskutierte Paradigmen sind nicht eins zu eins auf diese Altersgruppe zu interpolieren, nicht zuletzt die Schweregradeinteilung und die bekannten Therapieziele. Ich wollte von Ihnen wissen: Heißt das, dass Sie konkret Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet sehen und dass es relevante Unterschiede im Krankheitsverlauf dieser Krankheit zwischen den verschiedenen Altersgruppen gibt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Kiedrowski.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Das eine ist, was schon mehrfach dargestellt wurde: Es sind unterschiedliche Voraussetzungen, die mir zur Verfügung stehen. Insofern stimmen diese Zuordnungen „mittelschwer“ und „schwer“ nicht immer überein. Darüber hinaus ist es die besondere Entwicklungsphase, gerade von Adoleszenten, die dort in einem Bereich sind, wo sich Persönlichkeitsmerkmale ausbilden, wo Berufsentscheidungen zu fällen sind, wo eine frühzeitige, effektive Krankheitskontrolle mit mehr Nachdruck – – Das kennen wir auch aus den Versorgungsdaten, dass wahrscheinlich im Bereich der Kinder und Jugendlichen noch ein größeres Versorgungsdefizit besteht als im Erwachsenenbereich. Insofern würde man in der realen Versorgung versuchen, alle Optionen zu ziehen, um in dieser vulnerablen Phase ein stabiles Krankheitsgeschehen hinzubekommen, weil das ein sehr prägender Zeitraum in der Entwicklung dieser Patienten ist. Das heißt nicht, dass es beim Erwachsenen nicht genauso wichtig ist, aber es sind besondere Situationen, die sich ein Leben lang auswirken können. Das war das, was ich mit dieser Aussage versucht habe, klarzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx, okay?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank. Aber, was ich noch gern in Erfahrung bringen wollte: Gibt es auch regelhafte Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen, nicht nur in dieser prägenden Phase, die Sie jetzt gut beschrieben haben,

sondern auch wie sich die Krankheit darstellt und im Ablauf? Es gibt Daten, die zum Beispiel belegen, dass sich die Expression von Interleukin-17 zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet. Das ist das molekulare Target des Arzneistoffs, über den wir jetzt sprechen. Deshalb frage ich ganz konkret: Sehen Sie deshalb im Krankheitsverlauf und im Ansprechen regelhafte Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Herr Augustin hat sich als erster gemeldet, dann Herr von Kiedrowski.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Es gibt, wenn man den Phänotyp nimmt, also die klinische Erscheinung der Psoriasis, Unterschiede, zumindest zwischen den jüngeren und den fast erwachsenen Kindern sowie später den Erwachsenen, weil bei Kindern häufiger ein sogenannter kleinfleckiger Typ vorkommt und bestimmte Sonderformen etwas häufiger sind. Insofern ist die Epidemiologie nicht identisch. Das haben Sie richtig gelesen. Das heißt aber nicht, dass wir nicht auch bei der juvenilen Psoriasis eine Gruppe von Patienten haben, bei denen nach dem aktuellen Schweregrad und dem zu erwartenden Verlauf die Indikation zur Biologikatherapie besteht. Diese Gruppe ist vorhanden. Wir wissen natürlich nicht, ob es unter denen nicht auch Betroffene gibt, die zwar momentan einen hohen Schweregrad haben, aber vielleicht in zehn, 20, 30 Jahren im natürlichen Verlauf keine Erscheinungen an der Haut mehr haben. Das dürfte es unter den Kindern geben. Aber wir haben keine Prädiktoren, und wir müssen in dem Moment versorgen, in dem die Belastung da ist und können das nicht aussitzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski, Ergänzungen?

**Herr Dr. von Kiedrowski (DGG):** Das kann ich nur so bestätigen. Wenn wir das vorher sagen könnten, vielleicht so ähnlich wie bei der atopischen Dermatitis, wo wir im Kinder- und Jugendalter andere Prävalenzen haben als später im Erwachsenenalter, wo sich bei einem Teil der Patienten das Krankheitsgeschehen nicht so foudroyant weiterentwickelt – – Wenn wir das bei der Psoriasis auch so sagen könnten, wäre das schön. Dann würde man da gegebenenfalls im therapeutischen Kontext entsprechend agieren. Das haben wir aber nicht. Ich sehe an sich, außer dass sich der Phänotyp ein wenig verändert, ansonsten die gleichen Probleme wie beim Erwachsenen. Wir wissen auch, dass in diesem Alter schon Komorbidität eine große Rolle spielen kann. Damit wäre für mich eine effektive Kontrolle des Entzündungsgeschehens auch im Hinblick auf die sich entwickelnden Begleiterkrankungen wichtig. Da kann man den weiteren Verlauf nicht abwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Antwort. – Ich habe keine weiteren Fragen mehr. Herr Kress, wollen Sie noch einmal zusammenfassen? Danach gehen wir in die dritte Anhörung.

**Herr Dr. Kress (Novartis):** Das mache ich gern. – Ich hoffe, wir konnten zeigen, dass die Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist. Dafür gibt es aus unserer Sicht drei Gründe: Einmal ist die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformationen umgesetzt worden, das heißt nicht widersprechend gegen die Fachinformation. Zweitens. Die Patienten wurden sogar monatlich auf das Ansprechen hin beobachtet, und entsprechend wurde in der Studie reagiert. Drittens ist bei einer chronischen Erkrankung eine längere



Studiendauer von 52 Wochen angemessen. Speziell in diesem Fall können dadurch die jahreszeitlichen Schwankungen berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau zeigen die Daten die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Etanercept über alle Dosierungen und über die gesamte Zeit, also zu Woche zwölf, 24 und 52. Ich hoffe, wir konnten deutlich machen, weshalb daher in der gesamten Population der Kinder und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein Zusatznutzen besteht. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kress. Herzlichen Dank insbesondere an unsere beiden klinischen Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was in der letzten dreiviertel Stunde besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich bedanke mich bei allen, die uns jetzt verlassen werden. Wir machen in zwei Minuten weiter. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:09 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-045 Secukinumab (Plaques-  
Psoriasis bei Kindern)**

Stand: Mai 2019

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Secukinumab

[mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Phototherapie: NB-UV-B-Bestrahlungen, Photosoletherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008;  
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014, des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BANz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014.  
15. Balneophototherapie

Die Beschlüsse nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet beziehen sich ausschließlich auf erwachsene Patienten.

Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015  
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015  
Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017  
Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017  
Beschluss zu Brodalumab vom 01.03.2018  
Beschluss zu Dimethylfumarat vom 16.03.2018  
Beschluss zu Guselkumab vom 17.05.2018

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Secukinumab

[mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

**Wirkstoff**  
**ATC-Code**  
**Handelsname**

**Anwendungsgebiet**  
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Secukinumab  
L04AC10  
Cosentyx®

„Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine Systemtherapie in Frage kommen.“

#### Systemische Therapie

Adalimumab  
L04AB04  
Humira®

Humira® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

#### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Humira® ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Etanercept  
L04AB01  
Enbrel®

Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | <p><u>Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen</u><br/>Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ustekinumab<br>L04AC05<br>Stelara®                                                         | <p>Stelara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.</p> <p><u>Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen</u><br/>Stelara® ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben.</p> |
| Ciclosporin<br>L04AD01<br>Ciclosporin Pro<br>100 mg/ml Lösung                              | <p>Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.</p> <p><u>Anwendung bei Kindern in anderen Indikationen als Transplantationen</u><br/>Abgesehen von der Behandlung von nephrotischem Syndrom liegen keine entsprechenden Erfahrungen mit Ciclosporin bei Kindern vor. Eine Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann daher nicht empfohlen werden.</p>                                                                                                                                 |
| Dimethylfumarat,<br>Ethylhydrogen-<br>fumarat<br>D05BX51<br>Fumaderm® initial<br>Fumaderm® | <p><del>FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie.</del><br/><del>FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich.</del></p> <p>Gegenanzeigen:<br/><del>Fumaderm initial und Fumaderm sollen nicht angewendet werden:</del><br/><del>- [...]</del><br/><del>- bei Personen unter 18 Jahren.</del></p>                                                                                                               |
| Methotrexat<br>M01CX01<br>Lantarel®<br>Tabletten                                           | <p>Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Acitretin<br>D05BB02<br>Neotigason®                                                        | <p>Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie:<br/>- Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Kortikosteroide,  
z.B. Prednisolon  
H02AB06  
Prednisolon-  
ratiopharm®  
Tabletten

[...] Dermatologie:  
Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...]  
- Erythemato-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-045 (Secukinumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 5. März 2019



## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 5  |
| 2 Systematische Recherche.....                          | 5  |
| 3 Ergebnisse.....                                       | 6  |
| 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....                | 6  |
| 3.2 Cochrane Reviews .....                              | 8  |
| 3.3 Systematische Reviews.....                          | 11 |
| 3.4 Leitlinien.....                                     | 13 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 42 |
| Referenzen .....                                        | 44 |
| Anhang .....                                            | 46 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ADA    | Antidrug antibodies                                                         |
| AE     | Adverse event                                                               |
| AGREE  | Appraisal of Guidelines Research and Evaluation                             |
| AWMF   | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| b.i.w. | Twice weekly                                                                |
| BB     | broadband (Breitband)                                                       |
| CI     | Konfidenzintervall                                                          |
| CoI    | Conflict of interest                                                        |
| CSA    | Ciclosporin                                                                 |
| DAHTA  | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment                           |
| DLQI   | Dermatology Life Quality Index                                              |
| EADV   | European Association for Dermatology and Venereology                        |
| EDF    | European Dermatology Forum                                                  |
| EOW    | Every other week                                                            |
| ETN    | etanercept                                                                  |
| G-BA   | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                 |
| GIN    | Guidelines International Network                                            |
| GoR    | Grade of Recommendation                                                     |
| GRADE  | Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation          |
| IPC    | International Psoriasis Council                                             |
| IQWiG  | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| k. A.  | keine Angabe                                                                |
| LoE    | Level of Evidence                                                           |
| MTC    | mixed treatment comparisons                                                 |
| MTX    | Methotrexate                                                                |
| NB     | Narrowband (Schmalband)                                                     |
| NGC    | National Guideline Clearinghouse                                            |
| NICE   | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| PASI   | Psoriasis Area and Severity Index                                           |
| PGA    | physician's global assessment                                               |
| PUVA   | Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)                                |
| q.d.   | Once daily                                                                  |
| q.w.   | Once weekly                                                                 |
| SAE    | Severe adverse event                                                        |
| SF-36  | Short-Form General Health Survey                                            |

|      |                                             |
|------|---------------------------------------------|
| SGB  | Sozialgesetzbuch                            |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TNF  | Tumornekrosefaktor                          |
| TRIP | Turn Research into Practice Database        |
| UV   | ultraviolet                                 |
| UVB  | broad- or narrow-band                       |
| VAS  | Visual analog scale                         |
| vs.  | versus                                      |
| WHO  | World Health Organization                   |

## **1 Indikation**

zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine Systemtherapie in Frage kommen.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Psoriasis* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.04.2017 durchgeführt, die Folgerecherchen am 20.02.2018 und am 21.12.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1285 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 12 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2018 [8].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523); in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.12.2018 B7); in Kraft getreten am 14. Dezember 2018

#### **Anwendungsgebiet**

(...) 15. Balneophototherapie

##### § 1 Indikation

Die unter § 2 genannten Verfahren zur Balneophototherapie dürfen bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistungen erbracht werden. Von einem mittelschweren bis schweren Verlauf wird in der Regel bei einem PASI-Score größer 10 ausgegangen. Für Patienten mit primär palmoplantarer Ausprägung gilt dieser Grenzwert bei der Bade-PUVA-Behandlung nicht.

##### § 2 Anerkannte Verfahren

- (1) Die Balneophototherapie kann als Photosoletherapie oder als Bade-PUVA erbracht werden.
- (2) Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung. Die synchrone Photosoletherapie besteht aus dem gleichzeitigen Bad in einer 10-prozentigen Tote-Meer-Salzlösung und einer Bestrahlung mit UV-B-Schmalbandspektrum (UV-B 311 nm) unter Verwendung von dafür nach Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) zugelassenen Behandlungssystemen. Bei der asynchronen Photosoletherapie erhält der Patient zuerst ein 20-minütiges Bad mit 25-prozentiger Kochsalzlösung und anschließend die Lichtbehandlung unter Anwendung von UV-Bestrahlungsgeräten mit Breitband-UV-B oder Schmalband-UV-B (311 nm) oder selektiver UV-B (SUP). Die asynchrone Photosoletherapie kann als Vollbad oder als Folienbad durchgeführt werden. Wird die asynchrone Photosoletherapie mit Hilfe einer Folie durchgeführt, liegt der Patient in einer mit warmen Leitungswasser gefüllten Badewanne, von einer Folie umhüllt, in die 4 bis 10 Liter einer 25-prozentigen Kochsalz-Lösung gegossen wurden. Die verwendete Folie muss für das Baden von Menschen in dieser Salzlösung geeignet sein.
- (3) Die Bade-PUVA besteht aus einem Bad von 20 Minuten Dauer in einer lichtsensibilisierenden Lösung unter Verwendung einer für die Bade-PUVA arzneimittelrechtlich zugelassenen 8-Methoxypsoralen-Lösung mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung; die hochdosierte selektive UV-A1-Bestrahlung ist hierbei nicht zu verwenden.
- (4) Die Balneophototherapie darf nur in einer ärztlich geleiteten Betriebsstätte erfolgen. Eine nach dem Bad durchzuführende Lichtbehandlung muss unmittelbar im zeitlichen Anschluss an das Bad erfolgen.

### § 3 Häufigkeit und Anzahl der Anwendungen

(1) Bei allen Verfahren zur Balneophototherapie ist eine Behandlungshäufigkeit von 3 bis 5 Anwendungen pro Woche anzustreben. Die Behandlung ist auf höchstens 35 Einzelanwendungen beschränkt (Behandlungszyklus). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens 6 Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen.

(2) Absatz 1 gilt auch, wenn während der Behandlung ein Wechsel der verschiedenen Formen der Balneophototherapie vorgenommen wird.

### § 4 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

(1) Die Leistungen nach § 2 können nur von Fachärzten für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten mit der Lichtbehandlung verfügen.

(2) Im Rahmen der Behandlung sind vom Arzt zu gewährleisten:

- die Aufklärung der Patienten insbesondere auch über unerwünschte Wirkungen (z. B. Entwicklung von Malignomen) und Wechselwirkungen der Behandlung (z. B. Interaktion mit Medikamenten),
- die fachgerechte Durchführung der Bade- und Lichtbehandlung insbesondere im Hinblick auf die Handhabung und Einstellung der Behandlungsgeräte, die Umsetzung des anzuwendenden Behandlungsschemas sowie die Schulung des medizinischen Personals,
- die unmittelbare Erreichbarkeit des Arztes während der Behandlung, die fachgerechte, regelmäßige Wartung der Therapiegeräte inklusive der Kontrolle der Gerätedosimetrie,
- die Durchführung in geeigneten Räumlichkeiten.

### § 5 Dokumentation

Der behandelnde Arzt hat die Ausgangsbefunde (u. a. PASI-Wert) sowie den Behandlungsverlauf, die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen pro Woche und Gesamtbehandlungsanzahl zu dokumentieren. Die Dokumentationen sind auf Verlangen den Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen. (...)

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### **Sanclemente G et al., 2015 [12].**

Anti-TNF agents for paediatric psoriasis

#### **Fragestellung**

To assess the efficacy and safety of anti-TNF agents for the treatment of paediatric psoriasis.

#### **Methodik**

##### Population:

- any children (under 18 years old) with a clinical or histopathological diagnosis of chronic plaque psoriasis. This included types of psoriasis where there was an indication for the use of anti-TNF agents, that is children with moderate to severe plaque psoriasis who did not respond to, had a contraindication to, or who did not tolerate other systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate, or photochemotherapy using psoralen (PUVA).

##### Intervention/Komparator:

- Any anti-TNF agent (or any agent that acts to block the biological activity of TNF- $\alpha$  at any dosage, administered either orally, subcutaneously, or intravenously, either alone or in combination with additional agents. The considered comparators were:
  - o any alternative active treatment (PUVA, narrow-band ultraviolet B, acitretin, methotrexate, ciclosporin A, or any other biologic);
  - o placebo; or
  - o no treatment.

##### Endpunkte:

- Primär: PASI 75, quality of life, adverse outcomes
- Sekundär: Proportion of participants achieving PASI 50, PASI 90, or both; PGA; BSA; Patient Global Assessment; Psoriasis remission, recurrence, and resource use

##### Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Apporach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

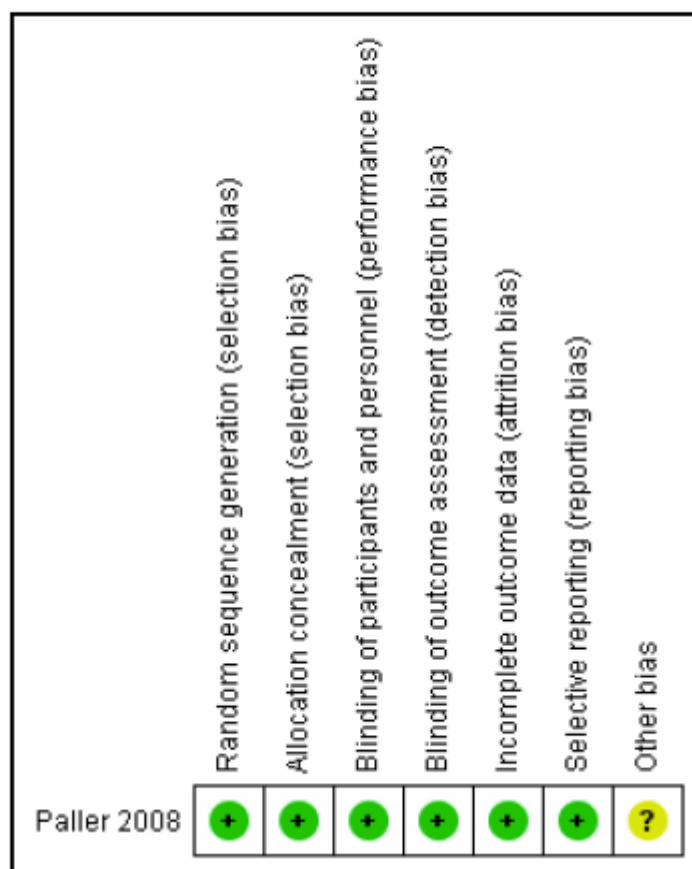
- We included one study with 211 participants (median age 13 years), in which etanercept (dosage ranged from 0.8 to 50mg per kilogram of body weight) was compared to placebo. Follow-up was over a 48-week period.

#### Charakteristika der Population:

- paediatric psoriasis from 4 to 17 years of age, who must have had stable moderate to severe plaque psoriasis at screening. The median age of enrolled participants was 13 years, and 64% of participants were older than 11 years of age.
- They must also have had a poor response or a contraindication to previous or current treatment with phototherapy or systemic psoriasis therapy (for example, retinoids, methotrexate, or ciclosporin) or poorly controlled psoriasis with topical therapy.

#### Qualität der Studien:

**Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.**



#### Studienergebnisse:

- At week 12, 57% versus 11% who received etanercept or placebo, respectively, achieved the PASI 75 (risk ratio 4.95, 95% confidence interval (CI) 2.83 to 8.65; high-quality evidence). Absolute risk reduction and the number needed to treat to obtain a benefit with etanercept was 45% (95% CI 33.95 to 56.40) and 2 (95% CI 1.77 to 2.95), respectively.
- The percentage improvement from baseline of the CDLQI scores at week 12 was better in the etanercept group than the placebo group (52.3% versus 17.5%, respectively (P = 0.0001)). Analysis between the groups showed an effect size that was clinically important (mean difference 2.30, 95% CI 0.85 to 3.75; high-quality evidence). However, means, medians, and minimal important difference results and results of the Pediatric Quality of Life



Inventory, Stein Impact on Family Scale, and Harter Self-Perception Profile for Children scores must be interpreted with caution, as they were not prespecified outcomes.

- Three serious adverse events were reported, but they were resolved without sequelae. Deaths or other events such as malignant tumours, opportunistic infections, tuberculosis, or demyelination were not reported in the included study.
- 13% of participants in the placebo group and 53% in the etanercept group had a PGA of clear or almost clear (risk ratio 3.96, 95% CI 2.36 to 6.66; high-quality evidence) at week 12.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This review found only one RCT evaluating the use of this type of biological therapy. Although the risk of publication bias was high, as we included only one industry-sponsored RCT, the risk of allocation, selection, performance, attrition, and selective reporting biases for all outcomes (except for CDLQI) was low, and no short-term serious adverse events were found. We can conclude, based on this single included study, that etanercept seems to be efficacious and safe (at least in the short term) for the treatment of paediatric psoriasis. However, as the GRADE approach refers not to individual studies but to a body of evidence, we shall wait for the results of the ongoing studies in a future update of this review. In addition, future studies should evaluate quality-of-life endpoints established a priori and standardise primary outcome measures such as PASI 75, and should include the PGA as a secondary endpoint. Also, collating and reporting adverse events uniformly is required to better evaluate safety.

#### *Kommentare zum Review*

- As several trials of anti-TNF agents in paediatric psoriasis are ongoing, in future updates of this review we plan to perform metaanalyses if there are sufficient numbers of included studies.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Carrascosa JM et al., 2018 [2]**

Effects of etanercept on the patient-perceived results (PROs) in patients with moderate-to severe plaque psoriasis: systematic review of the literature and meta-analysis

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy of etanercept (ETN) compared with placebo for moderate-to-severe psoriasis regarding patient-reported outcomes (PROs).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

##### Intervention:

- etanercept (regardless of the dose, administration intervals, duration of treatment, combination with other treatments)

##### Komparator:

- comparison group using placebo

##### Endpunkte:

- Clinical data of efficacy related to PROs, such quality of life, depression, anxiety, pruritus, and sleep, regardless of the questionnaire or system, such as a visual analog scale (VAS)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cochrane Library to August 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies

##### Charakteristika der Population:

- The RCT selected included patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, most of them good or very good quality patients. About 80% of the patients were middle-aged males, biologically naïve, although several RCT included a small percentage of patients with previous biological agents. RCT duration ranged from 12 to 86 weeks (including open phases).
- Various RCT used ETN 50mg twice a week during the first 2 weeks and then continued with ETN 50 mg/week. Only those comparing ETN with placebo were selected.
- The most analyzed PRO was quality of life, especially using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Other PROs were the patients' global assessment of their disease, patients'

satisfaction with the treatment, their sleep habits, and variables related to their work environments, etc.

#### Qualität der Studien:

- For nine studies information about quality: 6 studies with a Jadad score of 3, 2 studies with a score of 5 and one studie with a score of 1.

#### Studienergebnisse:

- Compared with placebo, ETN significantly improved quality of life, patient global assessment, pruritus and pain in the short and medium term, fatigue in the short term (although the effect size and differences with placebo are unclear).
- ETN also produces a high patient's satisfaction, which increases over time and is higher compared with placebo and might improve depressive symptoms in the long term.

**Table 1.** Main results of the systematic literature review according to the PROs.

| PROs                            | Instrument/s                                                       | Main results                                                                                                 | References                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Quality of life                 | DLQI<br>EQ-5D<br>SF-36<br>Skindex-17                               | ETN, compared with placebo, significantly improved quality of life in the short and medium term              | (16,20,22–26,28,29,31–33) |
| PGA                             | Categorical scale (0–4)<br>Categorical scale (0–5)<br>VAS          | ETN, compared with placebo, significantly PGA of life in the short and medium term                           | (23)                      |
| Pruritus                        | Generic numeric scale<br>Specific numeric scale<br>ISI<br>VAS      | ETN, compared with placebo, significantly improved pruritus in the short and medium term                     | (16,29)                   |
| Fatigue                         | FACIT-F                                                            | ETN might improve fatigue in the short term, but the effect size and differences with placebo<br>Are unclear | (26,27)                   |
| Satisfaction                    | Categorical scale<br>TMSQ<br>VAS                                   | ETN produces a high patients satisfaction, which increases over time and is higher compared with placebo     | (21,29)                   |
| Depression, depressive symptoms | HADS<br>BDI<br>PROMIS emotional distress/depression score<br>Ham-D | ETN might improve depressive symptoms also in the long term                                                  | (27,29)                   |
| Pain                            | VAS<br>Generic numeric scale<br>SF-36 pain subscale                | ETN, significantly improved the pain in the short and medium term more than placebo                          | (29)                      |

PROs: Patient-reported outcomes; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: Euroqol 5 dimensions; SF-36: Short Form 36 items; ETN: etanercept; PGA: patients global assessment; VAS: visual analog scale; ISI: Itch Severity Item; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; BDI: Beck Depression Inventory; Ham-D: Hamilton Rating Scale for Depression.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

To sum up, this systematic review has revealed ETN efficacy in relation to PROs of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

The assessment of ETN and other biological drugs impacts on PROs allows for a holistic view of this therapeutic strategy, useful both for healthcare professionals and for other elements of the circuit which are involved in decision-making.

#### *Hinweise zum Review:*

- About 80% of the patients were middle-aged males.

### 3.4 Leitlinien

---

**Nast A et al., 2017 [10].**

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017

Siehe auch Nast A et al., 2017 [9] & Gaskins M et al., 2018 [7]

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris zur Verfügung zu stellen. Dabei bezieht sich die Leitlinie auf die Induktionstherapie der leichten bis schweren Psoriasis vulgaris der männlichen und weiblichen Erwachsenen.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie:

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppe besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u. a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2016
- Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

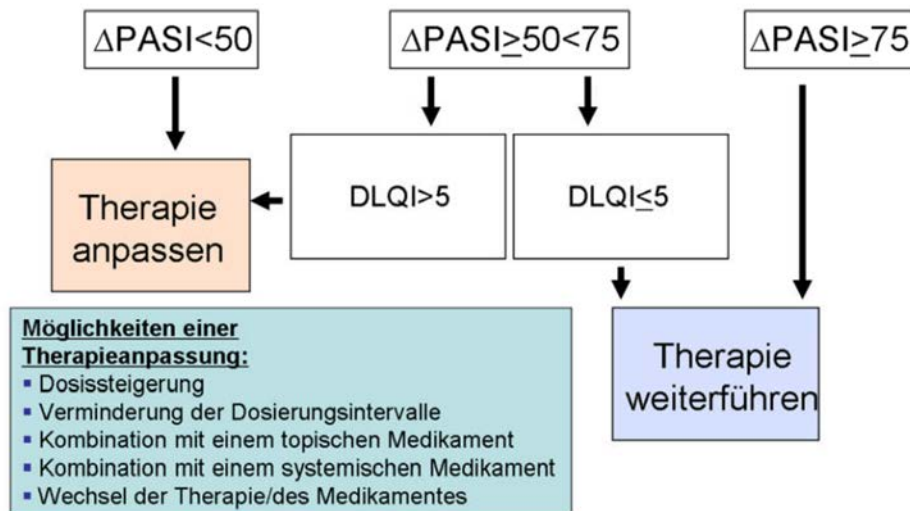
##### LoE und GoR:

- Die im Text formulierten Empfehlungen werden bei ausgewählten Schlüsselempfehlungen grafisch durch die Darstellung der Stärke der Therapieempfehlung unterstützt. Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:
- ↑↑ wird empfohlen (starke Empfehlung für eine Maßnahme)
- ↑ kann empfohlen werden (Empfehlung für eine Maßnahme)
- → kann erwogen werden (offene Empfehlung)
- ↓ kann nicht empfohlen werden (Empfehlung gegen eine Maßnahme)

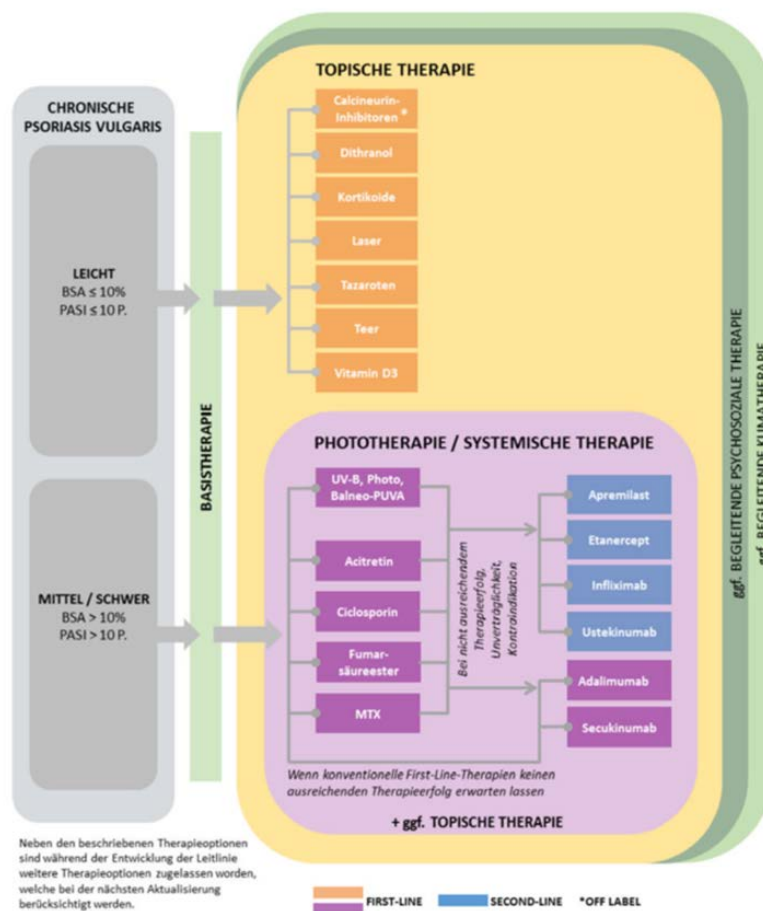
#### **Empfehlungen**

Ein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen oder ein strikter klinischer Algorithmus können für die Behandlung der Psoriasis vulgaris derzeit nicht erstellt werden. Die Kriterien zur Auswahl der Therapie sind vielschichtig. Ein individuelles Abwägen und Gewichten einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Therapieziele der Behandlung von Psoriasis:



Therapieoptionen: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Psoriasis vulgaris (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)



Tabellarische Bewertung zur Einschätzung der systemischen Therapieoptionen:

| Wirkstoff   | Wirksamkeit <sup>1</sup> | Qualität der Evidenz nach Grade PASI 75 vs. Placebo | Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie* | Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie* | Praktikabilität (Patient)* | Praktikabilität (Arzt)* |
|-------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Acitretin** | 0/+*                     | Kein Vergleich verfügbar                            | +                                                    | +                                                    | +                          | ++                      |
| Adalimumab  | +++*                     | ⊕⊕⊕○                                                | ++                                                   | ++                                                   | +++                        | ++                      |
| Apremilast  | +                        | ⊕⊕⊕○                                                | ++                                                   | ++                                                   | +++                        | +++                     |
| Ciclosporin | +*                       | ⊕⊕○○                                                | +                                                    | +                                                    | +++                        | ++                      |
| Etanercept  | ++*                      | ⊕⊕⊕⊕                                                | ++                                                   | ++                                                   | +++                        | ++                      |
| Fumarate    | +*                       | ⊕⊕○○                                                | +                                                    | ++                                                   | ++                         | ++                      |
| Infliximab  | ++++                     | ⊕⊕○○                                                | +                                                    | ++                                                   | +++                        | +/-                     |
| Methotrexat | +                        | ⊕⊕○○                                                | +                                                    | ++                                                   | +++                        | ++                      |
| Secukinumab | ++++                     | ⊕⊕⊕⊕                                                | ++                                                   | ++                                                   | +++                        | ++                      |
| Ustekinumab | +++                      | ⊕⊕⊕○                                                | ++                                                   | ++                                                   | ++++                       | +++                     |

<sup>1)</sup> 1 - bis ++++ - Einschätzung der Wirksamkeit unter Berücksichtigung von PASI 75 Ergebnissen

<sup>2)</sup> (Placebo und Head-to-Head Studien) sowie Experteneinschätzung

<sup>3)</sup> \* Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzung

\*\* Für Frauen im gebärfähigen Alter wird eine Therapie mit Acitretin generell nicht empfohlen

## Systemische Therapien

- Acitretin

| Therapieempfehlungen                                                                                     |   | Konsensstärke   | Kommentar                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------|-------------------------------|
| Acitretin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris erwogen werden. | → | Konsens         | Evidenz- und konsensusbasiert |
| Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Psoriasis vulgaris nicht empfohlen werden.                    | ↓ | Starker Konsens | Klinischer Konsensuspunkt     |

- Adalimumab

| Therapieempfehlungen                                                                                                                                                                                                                                   |    | Konsensstärke   | Kommentar                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------|-------------------------------|
| Adalimumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. | ↑↑ | Starker Konsens | Evidenz- und konsensusbasiert |



- Apremilast

| Therapieempfehlungen                                                                                                                                                                                                               |   | Konsens-<br>stärke | Kommentar                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------|-------------------------------|
| Apremilast kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. | ↑ | Starker Konsens    | Evidenz- und konsensusbasiert |

- Ciclosporin

| Therapieempfehlungen                                                                                                                               |   | Konsens-<br>stärke | Kommentar                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------|-------------------------------|
| Ciclosporin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.                                       | ↑ | Starker Konsens    | Evidenz- und konsensusbasiert |
| Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden. | ↑ | Starker Konsens    | Evidenz- und konsensusbasiert |

- Etanercept

| Therapieempfehlungen                                                                                                                                                                                                                                              |   | Konsens-<br>stärke | Kommentar                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------|-------------------------------|
| Etanercept kann in der Dosierung von 1 x 50 mg zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. | ↑ | Konsens            | Evidenz- und konsensusbasiert |

- Fumarsäureester

| Therapieempfehlungen                                                                                                                 |   | Konsens-<br>stärke | Kommentar                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------|-------------------------------|
| Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden. | ↑ | Starker Konsens    | Evidenz- und konsensusbasiert |

- Infiximab

| Therapieempfehlungen                                                                                                                                                                                                       |    | Konsens-<br>stärke                 | Kommentar                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------|-------------------------------|
| Infiximab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. | ↑↑ | Mehrheit-<br>liche Zu-<br>stimmung | Evidenz- und konsensusbasiert |

- Methotrexat

| Therapieempfehlungen                                                                                 |   | Konsens-<br>stärke | Kommentar                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------|-------------------------------|
| MTX kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden. | ↑ | Starker<br>Konsens | Evidenz- und konsensusbasiert |

- Secukinumab

| Therapieempfehlungen                                                                                                                                                                                                                                    |    | Konsens-<br>stärke | Kommentar                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------|-------------------------------|
| Secukinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. | ↑↑ | Starker<br>Konsens | Evidenz- und konsensusbasiert |

- Ustekinumab

| Therapieempfehlungen                                                                                                                                                                                                         |    | Konsens-<br>stärke | Kommentar                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------|-------------------------------|
| Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. | ↑↑ | Starker<br>Konsens | Evidenz- und konsensusbasiert |



## Phototherapie

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Therapieempfehlung</b>                                                                                                                                                                                                                                             |    |
| <b>UV-B und PUVA werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen.</b>                                                                                                               | ↑↑ |
| <b>Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf Grund des geringern Malignitätsrisikos eine Schmalspektrum UV-B-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden.</b> | ↑  |
| <b>Der Einsatz des Excimer Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden.</b>                                                                                                                                              | ↑  |
| <b>Eine Kombination mit topischem Vitamin D<sub>3</sub>-Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden.</b>                                                                                                                                        | ↑  |
| <b>Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage.</b>                                                                                                             | ↑  |
| <b>Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden.</b>                                                              | ↓  |

Hintergrund: Bezüglich einer Monotherapie erfüllen 35 Studien zur UV-Phototherapie, 40 Studien zur PUVA Therapie sowie neun Studien zu Therapieverfahren mittels Laser die Einschlusskriterien der Leitlinie. Etwa 50 - 75 % aller mit UV-B-Phototherapien behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Etwa 75 - 100 % aller mit PUVA-Therapie behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Unter den unerwünschten Wirkungen steht die Dermatitis solaris durch Überdosierung weit im Vordergrund und wird häufig beobachtet. Bei wiederholter oder längerfristiger Anwendung müssen die Folgen hoher kumulativer UV-Dosen bedacht werden wie beispielsweise vorzeitige Hautalterung. Daneben besteht ein kanzerogenes Risiko, das bei oraler PUVA gesichert, für lokale PUVA und UV-B wahrscheinlich ist.

Die Praktikabilität der Therapie wird durch die Bindung räumlicher, finanzieller und personeller / zeitlicher Ressourcen auf ärztlicher Seite sowie durch den hohen zeitlichen Aufwand für den Patienten deutlich eingeschränkt. Für die Phototherapie resultiert ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis aus der Perspektive der Kostenträger. Zu beachten ist jedoch der möglicherweise erhebliche Kosten- und Zeitaufwand für den Patienten.

## Topische Therapie

- Calcineurin-Inhibitoren

| Therapieempfehlung                                                                                                                                                                                                                    |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>Tacrolimus und Pimecrolimus topisch angewendet 1 - 2 x/d können zur Behandlung der Psoriasis vulgaris bei besonderen Lokalisationen der Psoriasisläsionen, wie Gesicht, Intertrigines und Genito-Anal-Bereich, erwogen werden.</b> | → |
| <b>Eine Anwendung am übrigen Körper kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage bei vorhandenen Therapiealternativen sowie aufgrund der fehlenden Zulassung nicht empfohlen werden.</b>                                           | ↓ |

- Glukokortikosteroide

| Therapieempfehlung                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse III wird bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen.</b>                                                                                                                   | ↑↑ |
| <b>Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse IV kann unter Abwägung von erhöhter Wirksamkeit und theoretisch erhöhtem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.</b> | ↑  |

### *Hinweis zur Leitlinie:*

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

---

## Armstrong AW et al., 2015 [1].

Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie:

Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. Arch Dermatol. 2008; 144(1):97-99.

### Recherche/Suchzeitraum:

- 1/01/1946 bis 18/06/2013 in MEDLINE

### LoE/GoR:

Table 1. Grading for Recommendation and Evidence<sup>a</sup>

| Strength of Recommendation | Grading for Recommendation                                      | Level of Evidence | Quality of Supporting Evidence                                                                                                                                                            |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                          | Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence  | A                 | Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study                                                                  |
| 2A                         | Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence | B                 | Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study |
| 2B                         | Weak recommendation, low-quality evidence                       | C                 | Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series                                                                                                                         |

<sup>a</sup> The grading scale was adapted from the study by Robinson et al.<sup>16</sup>

**Col:** Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.

### **Empfehlungen**

Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment

| Agent                        | Strength of Recommendation | Level of Evidence | Source                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etanercept and phototherapy  | 2A                         | B                 | Kircik et al, <sup>21</sup> 2008; Gambichler et al, <sup>17</sup> 2011; Park et al, <sup>18</sup> 2013; De Simone et al, <sup>22</sup> 2011; Wolf et al, <sup>23</sup> 2009; Lynde et al, <sup>24</sup> 2012 |
| Adalimumab and phototherapy  | 2A                         | B                 | Bagel, <sup>25</sup> 2011; Wolf et al, <sup>19</sup> 2011                                                                                                                                                    |
| Ustekinumab and phototherapy | 2B                         | C                 | Wolf et al, <sup>20</sup> 2012                                                                                                                                                                               |

#### Evidenzbasis

<sup>17</sup> Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

<sup>18</sup> Park KK et al. A randomized, "head-to-head" pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

<sup>19</sup> Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

<sup>20</sup> Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

<sup>21</sup> Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

<sup>22</sup> De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

<sup>23</sup> Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

<sup>24</sup> Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

<sup>25</sup> Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

**Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment**

| Agent                                                    | Strength of Recommendation                                         | Level of Evidence | Source                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Biologics and Methotrexate in Combination Therapy</b> |                                                                    |                   |                                                                                                                       |
| Etanercept and methotrexate                              | 1                                                                  | A                 | Zachariae et al, <sup>26</sup> 2008; Gottlieb et al, <sup>27</sup> 2012; Driessen et al, <sup>29</sup> 2008           |
| Infliximab and methotrexate                              | 2A                                                                 | B                 | Dalaker and Bonesrønning, <sup>28</sup> 2009; Goedkoop et al, <sup>30</sup> 2004; Kavanaugh et al, <sup>31</sup> 2007 |
| Adalimumab and methotrexate                              | 2B                                                                 | C                 | De Groot et al, <sup>32</sup> 2008                                                                                    |
| <b>Biologics and Acitretin in Combination Therapy</b>    |                                                                    |                   |                                                                                                                       |
| Etanercept and acitretin                                 | 2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone | B                 | Gisondi et al, <sup>34</sup> 2008; Smith et al, <sup>35</sup> 2008                                                    |
| Infliximab and acitretin                                 | 2B, favors combination                                             | C                 | Smith et al, <sup>35</sup> 2008                                                                                       |
| Adalimumab and acitretin                                 | 2B, favors combination                                             | C                 | Smith et al, <sup>35</sup> 2008                                                                                       |
| <b>Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy</b> |                                                                    |                   |                                                                                                                       |
| Etanercept and cyclosporine                              | 2B                                                                 | C                 | Yamauchi and Lowe, <sup>36</sup> 2006; Lee et al, <sup>37</sup> 2010                                                  |
| Adalimumab and cyclosporine                              | 2B                                                                 | C                 | Gattu et al, <sup>38</sup> 2009                                                                                       |

#### Evidenzbasis

<sup>26</sup> Zachariae Cet al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

<sup>27</sup> Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

<sup>28</sup> Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

<sup>29</sup> Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

<sup>30</sup> Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.

<sup>31</sup> Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.

<sup>32</sup> De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.

- 34 Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.
- 35 Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.
- 36 Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.
- 37 Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.
- 38 Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

**Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic in Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment**

| Agent                      | Strength of Recommendation | Level of Evidence | Source                                                                                             |
|----------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etanercept and ustekinumab | 2B                         | C                 | Cuchacovich et al, <sup>48</sup> 2012; Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013                          |
| Etanercept and alefacept   | 2B                         | C                 | Krell, <sup>50</sup> 2006                                                                          |
| Etanercept and efalizumab  | 2B                         | C                 | Hamilton, <sup>45</sup> 2008; Adışen et al, <sup>46</sup> 2008; Kitamura et al, <sup>47</sup> 2009 |
| Adalimumab and ustekinumab | 2B                         | C                 | Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013                                                                 |
| Infliximab and efalizumab  | 2B                         | C                 | Lowes et al, <sup>44</sup> 2005; Hamilton, <sup>45</sup> 2008                                      |

#### Evidenzbasis

- 44 Lowes MA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.
- 45 Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.
- 46 Adışen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.
- 47 Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.
- 48 Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39(1):187-193.
- 49 Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.
- 50 Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

#### *Hiweis zur Leitlinie:*

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

#### **European Dermatology Forum (EDF), 2016 [5] & 2017 [4].**

Siehe auch: & Dressler C et al., 2017 [3]

*EDF in cooperation with EADV and IPC*

European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris.

## **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie:

These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009. The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.

### Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase
- Update 2015 und 2017: An update of the European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the International Psoriasis Council (IPC – was published in December 2015 1, 2. In addition to the interventions discussed in the update, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) approved apremilast and secukinumab as new treatment options for psoriasis.

### LoE/GoR:

- evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II
- “All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”
- Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 1)
- Level of consensus: ‘strong consensus’ = agreement of > 90 % of the members of the expert group; ‘consensus’ = 75 to 89 % agreement; ‘weak consensus’ = 50 to 74 % agreement.

### Sonstige methodische Hinweise

- Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung.
- “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.”
- CoI aller Mitarbeitenden
- Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn.



## Empfehlungen

### Apremilast

| Recommendation                                                                             |   | Strength of consensus | Comment                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------|
| We suggest apremilast as second-line medication for the induction and long-term treatment. | ↑ | Strong consensus      | Evidence- and consensus-based |

### Therapeutic combinations

| Recommendation      |   | Strength of consensus | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|---|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acitretin           | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Adalimumab          | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ciclosporin         | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Etanercept          | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fumaric acid esters | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Infliximab          | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Methotrexate        | o | Strong consensus      | No evidence available of the clinical benefit of this association in patients with chronic plaque psoriasis. A single pharmacokinetic study showed that methotrexate and apremilast can be co-administered without any effect on the pharmacokinetic exposure of either agent. |
| Secukinumab         | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ustekinumab         | o | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Secukinumab

| Recommendation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    | Strength of consensus | Comment                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|-------------------------------|
| <p>We recommend secukinumab for the induction and long-term treatment.</p> <p>The use as first or second-line* medication should be done taking individual factors and regional regulations into account.</p> <p>* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated</p> | ↑↑ | Consensus             | Evidence- and consensus-based |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    | Consensus             |                               |

| Recommendation      |   | Strength of consensus | Comments                                                       |
|---------------------|---|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| Acitretin           | o | Strong consensus      | No evidence available                                          |
| Adalimumab          | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: increased risk of immunosuppression            |
| Apremilast          | o | Strong consensus      | No evidence available                                          |
| Ciclosporin         | o | Strong consensus      | No evidence available                                          |
| Etanercept          | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: increased risk of immunosuppression            |
| Fumaric acid esters | o | Strong consensus      | No evidence available                                          |
| Infliximab          | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: increased risk of immunosuppression            |
| Methotrexate        | ↑ | Strong consensus      | Expert opinion: Combination used in rheumatology <sup>22</sup> |
| Ustekinumab         | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: increased risk of immunosuppression            |



### Acitretin

| Recommendation                                                                                                                                                                                                                        |   | Strength of consensus | Comment                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------|------------------------------|
| Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.                                                                                                                | ○ | Consensus             | Evidence and consensus based |
| Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy. | ↑ | Consensus             | Expert opinion               |

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                                                 |
|--------------------------|---|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Adalimumab               | ○ | Consensus             | No evidence available                                                    |
| Ciclosporin              | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation                 |
| Etanercept               | ↑ | Consensus             | Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy |
| Fumaric acid esters      | ○ | Consensus             | No evidence available                                                    |
| Infliximab               | ○ | Consensus             | No evidence available                                                    |
| Methotrexate             | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible                |
| Ustekinumab              | ○ | Consensus             | No evidence available                                                    |

### Ciclosporin

| Recommendation                                                                                                                                                                                           |    | Strength of consensus | Comment                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|------------------------------|
| If a short course for induction treatment is <u>intended</u> we recommend CSA.                                                                                                                           | ↑↑ | Strong consensus      | Evidence and consensus based |
| For long-term <u>treatment</u> we suggest CSA only in selected patients.                                                                                                                                 | ↑  | Strong consensus      | Expert opinion               |
| In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.                                                                                                              | ↑  | Consensus             | Expert opinion               |
| In case a longer treatment <u>is needed</u> , we suggest the consultation with a nephrologist.                                                                                                           | ↑  | Consensus             | Expert opinion               |
| Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter. | ↑  | Weak consensus        | Evidence and consensus based |

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                                                              |
|--------------------------|---|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Acitretin                | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation                              |
| Adalimumab               | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                   |
| Etanercept               | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                   |
| Fumaric acid esters      | ○ | Consensus             | No evidence available                                                                 |
| Infliximab               | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                   |
| Methotrexate             | ↓ | Weak consensus        | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                   |
| Ustekinumab              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity |

#### Fumarsäureester

| Recommendation                                                        |    | Strength of consensus | Comment                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|------------------------------|
| We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.         | ↑↑ | Consensus             | Evidence and consensus based |
| We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.         | ↑↑ | Consensus             | Expert opinion               |
| We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen. | ↑↑ | Consensus             | Expert opinion               |

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                            |
|--------------------------|---|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| Acitretin                | ○ | Consensus             | No evidence available                               |
| Adalimumab               | ○ | Strong consensus      | No evidence available                               |
| Ciclosporin              | ○ | Consensus             | No evidence available                               |
| Etanercept               | ○ | Strong consensus      | No evidence available                               |
| Infliximab               | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk                      |
| Methotrexate             | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression |
| Ustekinumab              | ○ | Consensus             | No evidence available                               |

## Methotrexat

| Recommendation                                                                                                                                                                                       |           | Strength of consensus | Comment                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|------------------------------|
| We recommend MTX for the induction and long-term treatment.                                                                                                                                          | ↑↑        | Strong consensus      | Evidence and consensus based |
| Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors. | Statement | Strong consensus      | Expert opinion               |

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|---|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acitretin                | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible                                                                                                                                                                         |
| Adalimumab               | ↑ | consensus             | Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab |
| Ciclosporin              | ↓ | Weak consensus        | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                                                                                                                                               |
| Etanercept               | ↑ | consensus             | Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based                                                                                                                  |
| Fumaric acid esters      | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                                                                                                                                               |
| Infliximab               | ↑ | Consensus             | Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab |
| Ustekinumab              | ○ | Consensus             | No evidence available                                                                                                                                                                                                             |

### Adalimumab

| Recommendation                                                                                                        |    | Strength of consensus | Comment                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|------------------------------|
| We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.                         | ↑↑ | Strong consensus      | Evidence and consensus based |
| We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week. | ↑  | Strong consensus      | Expert opinion               |

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|---|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acitretin                | ○ | Consensus             | No evidence available                                                                                                                                                                                     |
| Ciclosporin              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                                                                                                                       |
| Fumaric acid esters      | ○ | Strong consensus      | No evidence available                                                                                                                                                                                     |
| Methotrexate             | ↑ | Consensus             | Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of adalimumab |
| Ustekinumab              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                                                                                                                       |

## Etanercept

| Recommendation                                                                                     |           | Strength of consensus | Comment                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|------------------------------|
| We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.      | ↑↑        | Strong consensus      | Evidence and consensus based |
| In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors. | Statement | Strong consensus      | Expert opinion               |
| For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.                                 | Statement | Strong consensus      | Expert opinion               |

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                                                                                         |
|--------------------------|---|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acitretin                | ↑ | Consensus             | Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy                                         |
| Ciclosporin              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                              |
| Fumaric acid esters      | ○ | Strong consensus      | No evidence available                                                                                            |
| Methotrexate             | ↑ | Consensus             | Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based |
| Ustekinumab              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                              |

## Infliximab

| Recommendation                                                                                              |    | Strength of consensus | Comment                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|------------------------------|
| We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.               | ↑↑ | Strong consensus      | Evidence and consensus based |
| We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment. | ↑↑ | Strong consensus      | Evidence and consensus based |

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|---|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acitretin                | ○ | Consensus             | No evidence available                                                                                                                                                                                     |
| Ciclosporin              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                                                                                                                       |
| Fumaric acid esters      | ↓ | Strong consensus      | Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia                                                                                                                                      |
| Methotrexate             | ↑ | Consensus             | Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of infliximab |
| Ustekinumab              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                                                                                                                                       |

#### Ustekinumab

| Recommendation                                                                                                                       |    | Strength of consensus | Comment                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|------------------------------|
| We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.                                       | ↑↑ | Strong consensus      | Evidence and consensus based |
| We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg. | ↑  | Strong consensus      | Evidence and consensus based |

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for ustekinumab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

| Therapeutic combinations |   | Strength of consensus | Comments                                                                              |
|--------------------------|---|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Acitretin                | ○ | Consensus             | No evidence available                                                                 |
| Adalimumab               | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                   |
| Ciclosporin              | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity |
| Etanercept               | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                   |
| Fumaric acid esters      | ○ | Consensus             | No evidence available                                                                 |
| Infliximab               | ↓ | Consensus             | Expert opinion: increased risk of immunosuppression                                   |
| Methotrexate             | ○ | Consensus             | No evidence available                                                                 |

#### *Hinweis zur Leitlinie:*

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

---

**NICE, 2012 [11].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Psoriasis: assessment and management of psoriasis

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline aims to provide clear recommendations on the assessment and management of psoriasis for all people with psoriasis.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie:

NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 8/03/2012, **Update 09/2017**

LoE

- nach GRADE

GoR

- sprachliche Formulierung

Sonstige methodische Hinweise

- The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.
- CoI declared
- nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert

**Empfehlungen**

Topical therapy

- Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.
- Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:
  - o extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or
  - o at least 'moderate' on the static Physician's Global Assessment or
  - o where topical therapy is ineffective, such as nail disease.

Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)

- Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.
- Offer alternative second- or third-line treatment when:



- o narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or
- o there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or
- o accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or
- o the person is at especially high risk of skin cancer.
- Consider psoralen (oral or topical) with local ultraviolet A (PUVA) irradiation to treat palmoplantar pustulosis.
- When considering PUVA for psoriasis (plaque type or localised palmoplantar pustulosis)
- discuss with the person:
  - o other treatment options
  - o that any exposure is associated with an increased risk of skin cancer (squamous cell carcinoma)
  - o that subsequent use of ciclosporin may increase the risk of skin cancer, particularly if they have already received more than 150 PUVA treatments• that risk of skin cancer is related to the number of PUVA treatments.
- Do not routinely offer co-therapy with acitretin when administering PUVA.
- Consider topical adjunctive therapy in people receiving phototherapy with broadband or narrowband UVB who:
  - o have plaques at sites that are resistant or show an inadequate response (for example, the lower leg) to phototherapy alone, or at difficult-to-treat or high-need, covered sites (for example, flexures and the scalp), and/or
  - o do not wish to take systemic drugs or in whom systemic drugs are contraindicated.
- Do not routinely use phototherapy (narrowband UVB, broadband UVB or PUVA) as maintenance therapy.

#### Systemic non-biological therapy

- Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:
  - o it cannot be controlled with topical therapy and
  - o it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
  - o one or more of the following apply:
    - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a PASI score of more than 10) or
    - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or
    - phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

[...]



### **Choice of drugs**

- Offer methotrexate as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy except in the circumstances described in recommendations 1.5.2.4 and 1.5.2.12.
- In people with both active psoriatic arthritis and any type of psoriasis that fulfils the criteria for systemic therapy consider the choice of systemic agent in consultation with a rheumatologist.
- Offer ciclosporin as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy and who:
  - o need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) or
  - o have palmoplantar pustulosis or
  - o are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.
- Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.
- Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:
  - o if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or
  - o for people with pustular forms of psoriasis.

### Systemic biological therapy

[...]

#### **Adalimumab in adults**

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

- Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.
  - o The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
  - o The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.
- Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:
  - o 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
  - o 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

#### **Etanercept in adults**

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

- Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.
  - o The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
  - o The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.
- Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:
  - o a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
  - o a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

### **Infliximab in adults**

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

- Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.
  - o The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
  - o The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.
- Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:
  - o a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
  - o a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

### **Ixekizumab in adults**

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 442).

- Ixekizumab is recommended as an option for treating plaque psoriasis in adults, only if:
  - o the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area and Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
  - o the disease has not responded to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them, and
  - o the company provides the drug with the discount agreed in the patient access scheme.
- Stop ixekizumab treatment at 12 weeks if the psoriasis has not responded adequately. An adequate response is defined as:

- o a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- o a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5 point reduction in DLQI from when treatment started.
- When using the PASI, healthcare professionals should take into account skin colour and how this could affect the PASI score, and make the clinical adjustments they consider appropriate.
- When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, psychological, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.
- These recommendations are not intended to affect treatment with ixekizumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside these recommendations may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

### **Secukinumab in adults**

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 350).

- Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when:
  - o the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
  - o the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them
  - o the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme.
- Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. An adequate response is defined as either:
  - o a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
  - o a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5 point reduction in DLQI from when treatment started.
- People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.
- When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.

### **Ustekinumab in adults**

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

- Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- o The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- o The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- o The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.
- Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:
  - o a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
  - o a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

#### Changing to an alternative biological drug

- Consider changing to an alternative biological drug in adults if:
  - o the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals for etanercept, ixekizumab and secukinumab, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or
  - o the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or
  - o the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated.
- For adults in whom there is an inadequate response to a second biological drug, seek supra-specialist advice from a clinician with expertise in biological therapy.

#### **Psoriasis in children and young people**

- Psoriasis in childhood is less common than adults. It tends to present in later childhood with a median age of onset between 7 and 10 years and an estimated UK prevalence of 0.71%. Since one third of adult patients with psoriasis present before 20 years of age they are an important group to consider in the overall disease management<sup>20</sup>. A positive family history of psoriasis is associated with a reduced age of onset of the disease. Paediatric practice tends to mirror that in adults, and in this guideline, recommendations relate to everyone with psoriasis irrespective of age, unless otherwise stated. The term 'children' refers to those up to 12 years, who become 'young people' thereafter, before merging with the adult population by 18 years of age. Within the recommendation, the term 'people' is used to encompass all ages. Adult and paediatric healthcare teams should work jointly to provide assessment and services to young people with psoriasis. Diagnosis and management should be reviewed throughout the transition process, and there should be clarity about who is the lead clinician to ensure continuity of care.
- Points of particular relevance to the paediatric population include the following:

- Plaque type psoriasis is also the most common form in the paediatric population. Other forms are guttate psoriasis with relapses following infections<sup>326</sup> and in very young children, less than two years of age, napkin psoriasis. This typically affects the inguinal folds and then spreads to involve the trunk and limbs<sup>62</sup>.
- As with any condition occurring in children and young people, psoriasis may impact on the person's psychological and emotional development and educational needs. During adolescence, the impact of psoriasis can be especially challenging when issues around body image and appearance are particularly salient. All these aspects need to be considered in context of the individual, family and carers, and appropriate support provided. There is a lack of data on interventions in children and young people with psoriasis. The GDG agreed to base treatment recommendations on RCTs with extrapolation to children if no separate paediatric evidence was found. Any exceptions to this principle are noted in the LETR tables of the relevant review questions. Note that only two studies<sup>62,295</sup> that specifically addressed psoriasis in children were identified and included in the guideline.
- Psoriasis in children and young people is currently managed as part of the general paediatric dermatology case mix by consultant dermatologists who also care for children. There are no specialised paediatric psoriasis clinics although combined paediatric dermatology and rheumatology clinics are in existence in some centres to manage psoriasis and psoriatic arthritis in children. Due to the drug licensing restrictions, children with relatively mild disease are often referred to secondary care for treatment.
- Most topical agents have licensing restrictions from specific ages and systemic therapies are currently not licensed for the treatment of psoriasis in children of less than 16 years of age apart from Etanercept (the only biological therapy currently licensed for children of less than 16 years of age). Ultimately the prescriber must take responsibility for using drugs outside of their licensed indications but it is important to involve the parents and, if possible the child, in a discussion about risks and potential benefits, especially when considering interventions such as PUVA and systemic drugs. In all discussions with patients about their treatment the clinician should establish that the patient has the capacity<sup>2</sup> to make a fully informed decision about their care, and the ability to understand the potential benefits (and risks) of treatment.
- In the case of children, clinicians would normally involve those with parental responsibility in the clinical decision-making process. Clinicians should also consider the maturity and competence of the child to understand and make decisions about their own care. Children can consent to treatment when they are able to understand the risks and benefits but they cannot legally refuse treatment against their parents' wishes until they are 16 years old. It is important to consider the young person's cognitive developmental stage when discussing the disease and treatment options. Using appropriate terminology will help children and young people participate actively in decision-making.
- As children mature into young people and adults they should be encouraged to take more responsibility for managing their condition. Arrangements for transition to adult care (e.g. joint clinics with adult and paediatric dermatology teams) should be an integral part of the service. The relevant principles are considered in a Department of Health publication<sup>75</sup>.
- When managing psoriasis in children and young people, treatment choice should be carefully considered to avoid or minimise long-term sequelae. This aspect is especially pertinent in relation to phototherapy.

**Hinweis:** The GDG agreed that in most situations it would be reasonable to extrapolate data from adult populations to children when there was no or little data. Therefore, the GDG agreed to base treatment recommendations on RCTs with extrapolation to children if no separate paediatric evidence was found. Any exceptions to this principle will be noted in the LETR tables



of the relevant review questions. Note that only two studies that specifically addressed psoriasis in children were identified and included in the guideline.

(...) None of the interventions, with the exception of topical calcipotriol, potent steroids (for those over 1 year of age) and acitretin, are licensed for use in psoriasis in children and there is little or no evidence in children.

(...) 38. Do not use very potent corticosteroids in children and young people.

(...) 70. Do not use PUVA when other appropriate treatments are available in:

- o people with a personal history of skin cancer or
- o people who have already received 150 PUVA treatments or
- o children.

(...) 86. Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- o if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or
- o for people with pustular forms of psoriasis.

---

#### **Fortina AB et al., 2017 [6].**

Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Recommendations for the systemic treatment of severe pediatric psoriasis.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Based on evidence obtained from a systematic review of the literature and the consensus opinion of expert dermatologists and pediatricians.
- For each systemic treatment, the grade of recommendation (A, B, C) based on the treatment's approval by the European Medicines Agency for childhood psoriasis and the experts' opinions is discussed (siehe unten)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- literature search, encompassing studies published between January 2005 and January 2016, was conducted in Medline, EMBASE, and the Cochrane Library

##### LoE/GoR

- Levels of evidence and grades of recommendations (A–D) (Table 2) were determined according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence

---

|    |                                                     |
|----|-----------------------------------------------------|
| 1a | Systematic review of RCTs                           |
| 1b | Individual RCT                                      |
| 2a | Systematic review of cohort studies                 |
| 2b | Individual cohort study (including low-quality RCT) |
| 3a | Systematic review of case-control studies           |
| 3b | Individual case-control study                       |
| 4  | Case series                                         |
| 5  | Case reports, expert opinion                        |

---

Adapted from the "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence" version May 2001

*RCT* randomized controlled trial

---

|   |                                                                                                |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Studies with consistent LoE 1a and/or 1b                                                       |
| B | Studies with consistent LoE 2a, 2b, 3a, or 3b or extrapolations from studies with LoE 1a or 1b |
| C | Studies with LoE 4 or extrapolations from studies with LoE 2a, 2b, 3a, or 3b                   |
| D | Studies with LoE 5 or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level            |

---

## Empfehlungen

Phototherapy and systemic therapies: Grade C. (...) conclude that NB-UVB should not be suggested for toddlers and infants. Clinical experiences in children aged < 8 years are lacking. It should be considered for the treatment of children taking into account the patient's ability to collaborate and it should be used carefully, especially in patients with fair skin.

Retinoids: **Grade C**. Oral retinoids are not approved for the treatment of pediatric psoriasis. There are few studies on this issue and no conclusions can be drawn. Acitretin can be effective in pediatric patients with pustular psoriasis, taking into account the frequently reported side effects. Extreme caution is needed in women of child-bearing potential. Strict, appropriate monitoring for all possible side effects should be performed if treatment with oral retinoids is used.

Cyclosporine: **Grade C**. Cyclosporine A is not approved for pediatric psoriasis. It can be used in selected cases, preferably for a short period, with close monitoring for side effects.

Methotrexate: **Grade C/B**. Methotrexate is not approved for pediatric psoriasis. However, it can be used in all clinical forms and particularly in plaque psoriasis.

Etanercept: **Grade A**. Etanercept is approved by the European Medicines Agency for the treatment of children ≥ 6 years with severe, chronic plaque psoriasis after inadequate response to other systemic therapies or phototherapy. It is considered to be a second-line drug in severe plaque psoriasis in children, although no conventional first-line treatments are approved in the pediatric population.

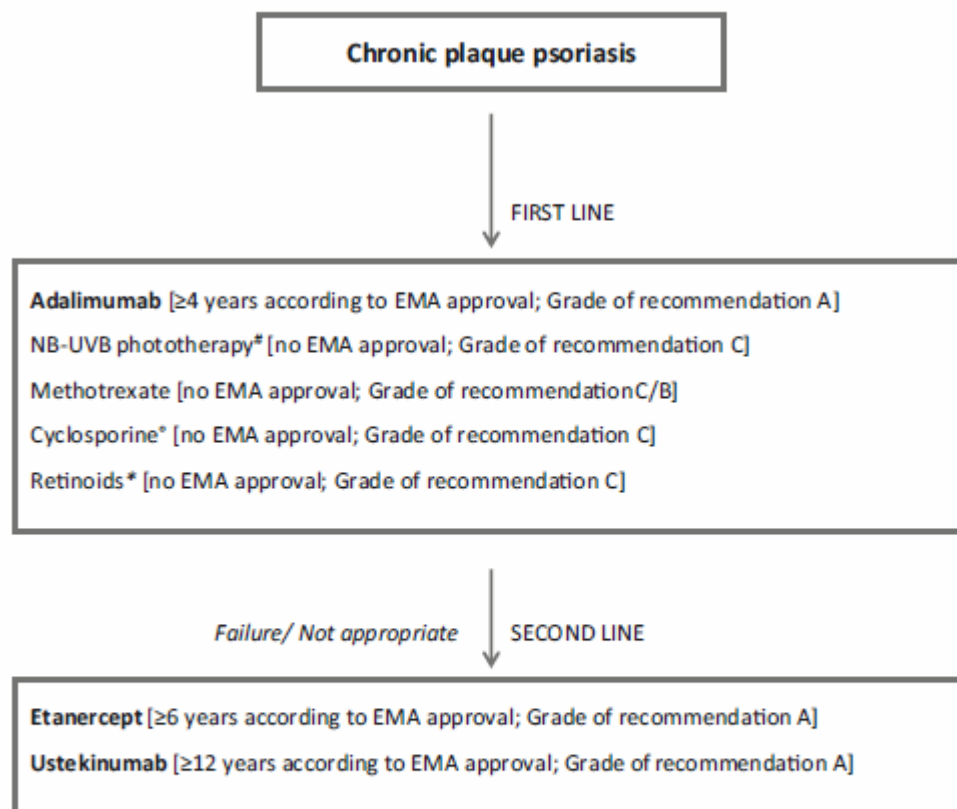
Adalimumab: **Grade A**. Adalimumab is approved by the European Medicines Agency as first-line treatment of severe chronic plaque psoriasis in children from 4 years of age and adolescents who are inappropriate candidates for topical therapy and phototherapy or have had an

inadequate response. It is considered a first-line treatment for severe plaque psoriasis in children.

**Ustekinumab: Grade A.** Ustekinumab has been approved by the European Medicines Agency for the treatment of children  $\geq 12$  years with severe, chronic plaque psoriasis after inadequate response to other systemic treatments or phototherapy. It is considered to be a second-line drug in severe plaque psoriasis in adolescents, although no conventional first-line treatments are approved for use in the pediatric population.

**Infliximab: Grade D.** Infliximab is not approved for the treatment of pediatric psoriasis. A solid conclusion regarding infliximab in the treatment of pediatric psoriasis could not be drawn.

**Algorithm for the systemic treatment and phototherapy of severe chronic plaque psoriasis in children according to the consensus of the expert group and EMA approval**



*\*extreme caution in patients with fair skin*

*\*selected patients-short term treatment*

*\*extreme caution in females of child-bearing age*



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2018) am 20.12.2018

| # | Suchfrage                                                           |
|---|---------------------------------------------------------------------|
| 1 | [mh Psoriasis]                                                      |
| 2 | psoriasis:ti,ab,kw                                                  |
| 3 | #1 or #2                                                            |
| 4 | #3 with Cochrane Library publication date from Dec 2013 to Dec 2018 |

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 20.12.2018

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | psoriasis[mh]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 2 | psoriasis[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3 | (#1 OR #2) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic review[pt] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))) |
| 4 | ((#3) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.12.2018

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                              |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | psoriasis [mh]                                                                                                                                                                                                         |
| 2 | psoriasis[tiab]                                                                                                                                                                                                        |
| 3 | (#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )              |
| 4 | ((#3) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp])) |

## Referenzen

1. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
2. **Carrascosa JM, Rebollo F, Gomez S, De-la-Cueva P.** Effects of etanercept on the patient-perceived results (PROs) in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: systematic review of the literature and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2018;29(8):806-811.
3. **Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, van der Kraaij G, van Lumig P, Wakkee M, et al.** Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(12):1964-1977.
4. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Update Apremilast and Secukinumab [online]. Zürich (SUI): EDF; 2017. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [https://www.euroderm.org/dam/jcr:ff0149bf-a7a3-49c7-9dc7-e5d435691c49/170721\\_GuidelineEUPsofastUpdate2017-GRADE\(1\).pdf](https://www.euroderm.org/dam/jcr:ff0149bf-a7a3-49c7-9dc7-e5d435691c49/170721_GuidelineEUPsofastUpdate2017-GRADE(1).pdf).
5. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris; Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2016. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [https://www.euroderm.org/dam/jcr:d0c615a6-0631-4bf7-9f87-c8f95c21ab9b/European%20S3-Guidelines%20on%20the%20systemic%20treatment%20of%20psoriasis%20\(2\).pdf](https://www.euroderm.org/dam/jcr:d0c615a6-0631-4bf7-9f87-c8f95c21ab9b/European%20S3-Guidelines%20on%20the%20systemic%20treatment%20of%20psoriasis%20(2).pdf).
6. **Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, et al.** Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr* 2017;176(10):1339-1354.
7. **Gaskins M, Dressler C, Werner RN, Nast A.** Methods Report: Update of the german S3 guideline for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(5).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523); in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.12.2018 B7); in Kraft getreten am 14. Dezember 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1714/MVV-RL-2018-09-20-iK-2018-12-14.pdf>.
9. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“; Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2011 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-001a\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2018-02.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf).
10. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris; Update 2017 [online]. AWMF-Registernr. 013-

001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-001l\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf).
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 09.2017. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 09.01.2019]. (Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
12. **Sanclemente G, Murphy R, Contreras J, García H, Bonfill CX**. Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(11):Cd010017. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010017.pub2/abstract>.

## Anhang

**Tabelle 1:** EDF, 2015 [5]: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

| <b>Strength</b>                                                        | <b>Wording</b>                                        | <b>Symbols</b> | <b>Implications</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Strong</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention     | "We recommend ..."                                    | ↑↑             | We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.   |
| <u>Weak</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention       | "We suggest ..."                                      | ↑              | We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate. |
| <u>No</u> recommendation with respect to an intervention               | "We cannot make a recommendation with respect to ..." | 0              | At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)                                                                                                                                        |
| <u>Weak</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention   | "We suggest not (using) ..."                          | ↓              | We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.                                                                                                                                                                                           |
| <u>Strong</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention | "We recommend not (using) ..."                        | ↓↓             | We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.                                                                                                                                      |