Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.02.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **13**
Abkürzungsverzeichnis ... **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 32
4.2.1 Fragestellung ... 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 34
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 41
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 83
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 85
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle)– RCT ... 86
4.3.1.3.1.2 PASI – RCT ... 88
4.3.1.3.1.3 NAPSI – RCT ... 101

4.3.1.3.1.4 DLQI – RCT ... 115
4.3.1.3.1.5 SF-36 – RCT ... 126
4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 150
4.3.1.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 169
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT ... 178
4.3.1.3.1.9 Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP – RCT ... 191
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 198
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT ... 200
4.3.1.3.2.2 PASI – RCT ... 200
4.3.1.3.2.3 NAPSI – RCT ... 218
4.3.1.3.2.4 DLQI – RCT ... 238
4.3.1.3.2.5 SF-36 – RCT ... 254
4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 284
4.3.1.3.2.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 292
4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT ... 293
4.3.1.3.2.9 Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP – RCT ... 295
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 301
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 313
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 313
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 313
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 313
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 314
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 314
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 317
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 317
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 318
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 318
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 319
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 321
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 321
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 322
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 322
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 323

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 326
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 326
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 326
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 326
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 327
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 327
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 328
4.7 Referenzliste ... 329
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 329
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 343
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 345
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 350
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 400
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 414

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität ... 23
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 25
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Verträglichkeit ... 27
Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der ZVT ... 30
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab ... 35
Tabelle 4-6: In der PRIME-Studie verwendete MIDs für den Endpunkt SF-36 ... 47
Tabelle 4-7: Anzahl an Patienten in den verschiedenen Analysemethoden ... 52
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografie ... 74
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Anamnese ... 75
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-17: Über Reviews identifizierte RCT ... 81
Tabelle 4-18: Überblick der Abbruchraten unter Fumarsäureestern (modifiziert nach Balak et al. 2016) (52). ... 82
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle) ... 86
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts PASI ... 88
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation) 91

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation) 92

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 93

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse) 93

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24) 94

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 98

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF) 99

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts NAPSI 101

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation) 104

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation) 104

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 106

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse) 106

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24) 108

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 112

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 112

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts DLQI 115

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Endpunkt DLQI (Score und Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)..... 117

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)..... 118

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)..... 119

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)..... 120

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24) 121

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 123

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 124

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts SF-36 126

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 (Summenscores und deren Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 127

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)..... 128

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation) 130

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)..... 132

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse) 135

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24) 137

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 145

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 147

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse 150

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen..... 151

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse 152

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach primärer SOC (System-Organ-Class) 152

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse nach primärer SOC (System-Organ-Class) 155

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit den häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (≥ 5%) nach PT 160

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (≥ 5%) nach PT 163

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 169

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 170

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse 171

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach PT 172

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach PT 174

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten 178

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten 180

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse 180

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, nach PT 181

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, nach PT 184

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP 191

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP 192

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse 193

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP (einzeln) 193

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP (einzeln) 195

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt PASI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 200

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation) 201

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 203

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 204

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse) 210

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24) 212

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 213

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 214

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 215

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 216

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 217

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 218

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation) 220

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 226

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 232

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 238

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation) 240

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 241

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 242

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 243

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As observed Analyse) 249

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 250

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 251

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 252

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 253

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 254

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation) 259

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation) 260

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 261

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 263

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse) 264

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse) 265

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24) 267

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24) 268

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 269

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 272

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse) 273

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 279

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 281

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse) 282

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 284

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt 284

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse 286

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 292

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse 292

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 293

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse 294

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen 295

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP (Hypersensitivität) für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 297

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP 298

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität 303

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 305

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Verträglichkeit 307

Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Alter ... 309
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Geschlecht ... 310
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ... 311
Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Studienzentrum ... 312
Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 314
Tabelle 4-144: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 314
Tabelle 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 315
Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 315
Tabelle 4-147: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 316
Tabelle 4-148: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 318
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 318
Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 319
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 321
Tabelle 4-152: Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der ZVT ... 325
Tabelle 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 326
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik der PRIME-Studie ... 401
Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die PRIME-Studie (CAIN457ADE06) ... 415

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 07.12.2016 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Secukinumab 66

Abbildung 3: Flussdiagramm der Patienten in der PRIME-Studie 80

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 50 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 96

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 96

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 97

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 100 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 97

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 50 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 109

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 110

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 110

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 100 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 111

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 122

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperlicher Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 139

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Psychischer Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 140

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 140

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)..... 141

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 141

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 142

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 142

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 143

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 143

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24) 144

Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 08.12.2016 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Fumarsäureestern 342

Abbildung 24: Flussdiagramm der Patienten in der PRIME-Studie 413

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM	Arzneimittel
ANCOVA	Analysis Of Covariance
AO	As Observed
BSA	Body Surface Area
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGA	Investigator's global assessment
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
LLN	Lower Limit of Normal
LOCF	Last-Observation-Carried-Forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MAR	Missing At Random
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal important difference
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
(m)NAPSI	(modified) NAil Psoriasis Severity Index
NAPPA	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis
NB-UVB	Narrowband UVB
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RAN	Randomisierte Studienteilnehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	36-Item Short Form Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacaetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SOC	System-Organ-Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUB	Subpopulation
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Cosentyx®, Secukinumab, AIN und AIN457 synonym verwendet. Des Weiteren werden die Begriffe CAIN457ADE06 und PRIME-Studie synonym verwendet.

Die Zielpopulation wurde vom G-BA in zwei Subpopulationen unterteilt, die als Subpopulation A und B bezeichnet werden. Die Subpopulation A definiert der G-BA als Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. Folglich umfasst die Subpopulation A alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Innerhalb des vorliegenden Dossiers wird die Subpopulation A zur besseren Lesbarkeit wie folgt bezeichnet: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie bewertet.

Die Zielpopulation wurde vom G-BA in zwei Subpopulationen unterteilt, die im Folgenden als Subpopulation A und B bezeichnet werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Die Subpopulation A umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Für die Subpopulation B liegt bereits direkt vergleichende Evidenz im Rahmen der CLEAR-Studie (CAIN457A2317) vor. Der Zusatznutzen für diese Subpopulation wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab (Stelara®) bereits in einem vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) durch den G-BA festgestellt. Für Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung zeigt sich demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab (1).

Für Patienten ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) bestimmt.

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Subpopulation A erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die zweckmäßige Vergleichstherapie Fumarsäureester auf der Grundlage von Evidenz der PRIME-Studie, einer offenen randomisierten kontrollierten klinischen Studie (CAIN475ADE06). Die Erhebung der Endpunkte zur Morbidität erfolgte verblindet. Die PRIME-Studie wurde schnellstmöglich nach der für Novartis nicht vorhersehbaren Zulassung von Secukinumab in der First-Line-Therapie durchgeführt, um für den AMNOG-Prozess entsprechende Evidenz für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm®) zu generieren.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Pubmed sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 07. Dezember 2016). Ergänzend wurde eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im ICTRP- Suchportal der WHO durchgeführt. Als weitere Datenquellen wurden interne Informationssysteme und Datenbanken herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von direkter Evidenz

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Die Studienpopulation sollte erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie einschließen (Subpopulation A). Weiter gefasste Populationen wurden nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien sollte eine Patientengruppe mit Secukinumab und eine mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (bestehend aus Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)) behandelt worden sein.

In die Bewertung wurden Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit untersuchten, eingeschlossen.

Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen herangezogen. Gemäß IQWiG ist bei einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis, die eine dauerhafte Therapie erfordert, eine Studiendauer von 24 Wochen erforderlich (2). Studien mit einer kürzeren Studiendauer wurden nicht für die Bewertung herangezogen.

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, sollten nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen werden. Andere Studientypen wurden nicht berücksichtigt.

Die Berichterstattung sollte ausreichend Informationen zur Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse liefern.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Im nachfolgenden Schritt wurden das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F sowie den jeweiligen Kapiteln im vorliegenden Dossier zu entnehmen (4.3.1.2.2, 4.3.1.3.1.1, 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.3, 4.3.1.3.1.4, 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6, 4.3.1.3.1.7, 4.3.1.3.1.8, 4.3.1.3.1.9).

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester konnte ausschließlich eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen werden. Die eingeschlossene RCT, die PRIME-Studie, wurde anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben (Anhang 4-E). Die Bewertungsgrundlage für das vorliegende Dossier bilden die Ergebnisse der PRIME-Studie. Die Studie ist für die zu bewertende Patientenpopulation (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie) relevant und entspricht hinsichtlich der Studiendauer (24 Wochen) und der Art der Intervention (Secukinumab und Fumarsäureester) den Einschlusskriterien. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant. Somit liefert die PRIME-Studie eine hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Secukinumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie wurde im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester bewertet. Grundlage für die Bewertung ist die PRIME-Studie. Bei der Auswertung der Studiendaten zeigte sich, dass ein relevanter Anteil an Patienten insbesondere aus dem Fumarsäureester-Arm die Studie abgebrochen hatte. Potenziell kann dies eine Verzerrung der Ergebnisse hervorrufen. Um die Belastbarkeit der Studienergebnisse der PRIME-Studie diesbezüglich zu überprüfen, wurde neben dem üblichen LOCF-Ansatz auf weitere Methoden des Umgangs mit fehlenden Werten zurückgegriffen (Multiple Imputation und As Observed Analyse). Diese Vorgehensweise bietet in der Gesamtbetrachtung einen zusätzlichen Informationsgehalt für die Bewertung der Studienergebnisse.

In der folgenden Zusammenfassung werden relevante statistisch signifikante Ergebnisse derjenigen Endpunkte, die in die Ableitung des Zusatznutzens einfließen, dargestellt (PASI, NAPSI, DLQI, SF-36, unerwünschte Ereignisse).

Mortalität

In der PRIME-Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Anhand des **PASI** (Index zur Ermittlung des Schweregrades von Plaque-Psoriasis) wurde die Verbesserung der Psoriasis-Symptome erhoben. Der PASI Score konnte mit Secukinumab bis Woche 24 signifikant stärker reduziert werden als unter Fumarsäureestern. Die dargestellten Responderraten veranschaulichen die Anzahl an Patienten, die einen bestimmten Schwellenwert der prozentualen Verbesserung (mindestens 75, 90 oder 100 %) der Symptome gegenüber Therapiebeginn überschreiten. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten innerhalb der ersten 24 Wochen statistisch signifikant häufiger eine PASI 75/90/100 Response als Patienten mit Fumarsäureestern. Eine PASI 90 Response wird mit fast vollständiger Symptomfreiheit der Haut assoziiert, während ein Patient mit einer PASI 100 Response als symptomfrei gilt. Diese Kriterien wurden im Verlauf der Studie unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht als unter Fumarsäureestern. Für die PASI 100 Response zeigte sich in allen durchgeführten Analysen ein RR > 7, in der LOCF-Analyse sogar ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Definition (3). Ein dramatischer Effekt entspricht demzufolge einer 10-fachen Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, angezeigt durch ein RR > 10 und einen p-Wert < 0,01. Dramatische Effekte, aber auch bereits Behandlungseffekte mit einem RR zwischen 5 und 10, gehen über Effekte, die typischerweise in klinischen Studien beobachtet werden, hinaus. Gemäß Methodenpapier des IQWiG (3) sind solche Effekte nicht mehr allein aufgrund von Störgrößen erklärbar. Dies unterstreicht zum einen die hohe Ergebnissicherheit, zum anderen aber auch die klinische Relevanz des beobachteten Effekts. Laut Leitlinie stellt bereits eine PASI 75 Response das aktuelle Therapieziel dar, welches unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht wurde (4). In allen durchgeführten Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, mit zum Teil hohen Effektstärken. Aufgrund dieser robusten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab jener mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der Schwere und Symptomatik der Plaque-Psoriasis, gemessen anhand des PASI, deutlich überlegen ist. Auch in der Ereigniszeitanalyse war Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern überlegen: Die Patienten sprachen auf Secukinumab signifikant schneller an. Die Krankheits-symptomatik und -schwere der Psoriasis verbesserte sich somit signifikant häufiger und signifikant früher unter Secukinumab als unter Fumarsäureestern.

Bis zu 70 % der Psoriasis-Patienten weisen Nagel-Psoriasis auf (5), d.h. neben der Haut sind auch die Nägel von Psoriasis betroffen (in der PRIME-Studie: 53 % der mit Secukinumab behandelten Patienten; 52 % der mit Fumarsäureestern behandelten Patienten). Bis Woche 24 wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des **NAPSI** Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern. Die dargestellten Responderraten veranschaulichen die Anzahl an Patienten, die einen bestimmten Schwellenwert der prozentualen Verbesserung (mindestens 75, 90 oder 100 %) der Symptome gegenüber Therapiebeginn überschreiten. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten innerhalb der ersten 24 Wochen mit

Secukinumab signifikant häufiger eine NAPSI 75/90/100 Response als Patienten mit Fumarsäureestern. Eine NAPSI 90 bzw. 100 Response wird mit einer fast vollständigen bzw. vollständigen Symptomfreiheit der Nägel assoziiert. Für die NAPSI 75 Response zeigte sich in der LOCF-Analyse sogar ein dramatischer Effekt (mindestens 10-fache Überlegenheit gegenüber Fumarsäureestern) gemäß IQWiG-Definition (3). In allen durchgeführten Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, mit zum Teil hohen Effektstärken. Aufgrund dieser robusten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der Nagelpsoriasis, gemessen mit dem NAPSI, deutlich überlegen ist. Auch in der Ereigniszeitanalyse war Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie überlegen: Die Patienten unter Secukinumab erreichten signifikant früher eine NAPSI 75 und 90 Response.

Diese Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten PASI und NAPSI zwischen den Behandlungsarmen zeigen aufgrund der hohen Effektstärken mit hoher Ergebnissicherheit eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Diese Verbesserung kann als nachhaltig und stabil betrachtet werden, da die Studiendauer für eine Bewertung bei chronischen Erkrankungen adäquat ist (6). Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der drei Analysemethoden (bei Responderraten zusätzlich die Ereigniszeitanalyse) zu PASI und NAPSI.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität

CAIN457ADE06		**Secukinumab vs. Fumarsäureester**	
		Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
PASI 75 Response	MI	RR = 1,93 [1,46; 2,55]	<0,001
	AO	RR = 1,84 [1,38; 2,45]	<0,001
	LOCF	RR = 2,66 [1,99; 3,55]	<0,001
Zeit bis zur ersten PASI 75 Response		HR = 9,84 [5,51; 17,57]	<0,001
PASI 90 Response	MI	RR = 2,52 [1,68; 3,79]	<0,001
	AO	RR = 2,17 [1,46; 3,22]	<0,001
	LOCF	RR =3,97 [2,58; 6,11]	<0,001
Zeit bis zur ersten PASI 90 Response		HR = 9,75 [5,08; 18,72]	<0,001
PASI 100 Response	MI	RR = 7,45 [2,60; 21,35]	<0,001
	AO	RR = 7,27 [2,38; 22,22]	<0,001
	LOCF	**RR[b] = 13,87 [4,46; 43,14]**	**<0,001**
Zeit bis zur ersten PASI 100 Response		HR = 25,65 [6,17; 106,66]	<0,001
NAPSI[a] 75 Response	MI	RR = 4,89 [1,58; 15,15]	0,006
	AO	RR = 7,16 [1,84; 27,89]	0,005
	LOCF	**RR[b] = 13,13 [3,31; 52,12]**	**<0,001**
Zeit bis zur ersten NAPSI[a] 75 Response		HR = 30,68 [3,42; 275,43]	0,002
NAPSI[a] 90 Response	MI	RR = 4,94 [1,28; 18,99]	0,020
	AO	RR = 4,68 [1,17; 18,76]	0,029
	LOCF	RR = 8,75 [2,15; 35,56]	0,002
Zeit bis zur ersten NAPSI[a] 90 Response		HR = 22,67 [2,36; 217,75]	0,007
NAPSI[a] 100 Response	LOCF	RR = 11,38 [1,54; 83,84]	0,017

a: Bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn (Secukinumab N=56, Fumarsäureester N=49)

b: Fett gedruckte Werte zeigen einen dramatischen Effekt gemäß IQWiG an.

PASI/NAPSI Score: MD < 0 steht für stärker ausgeprägte Symptomverbesserung unter Secukinumab

PASI/NAPSI Response: RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höherer Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Secukinumab

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-8-1-3, A-8-1-4, B-8-1-2, C-8-1-2 (7-9)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem **DLQI** (krankheitsspezifisch) und **SF-36** (generisch) untersucht.

Bis Woche 24 wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des DLQI Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern, was eine deutlich stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Secukinumab zeigt. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelt sich auch in den Responderraten wider. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten signifikant häufiger eine DLQI 0/1 Response, d. h. signifikant mehr Patienten waren in ihrer Lebensqualität nicht mehr durch die Hauterkrankung beeinträchtigt. In allen Analysen zeigt sich die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Die Ergebnisse der Effektschätzer bewegen sich in allen drei Analysemethoden auf ähnlichem Niveau. Aufgrund dieser robusten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem krankheitsspezifischen DLQI, deutlich überlegen ist. Zudem wurde eine DLQI 0/1 Response unter Secukinumab signifikant früher erreicht als unter Fumarsäureestern. Zusammenfassend zeigt sich im krankheitsspezifischen Fragebogen DLQI folglich eine konsistente statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureestern.

Der positive Effekt von Secukinumab auf die Lebensqualität der Patienten lässt sich auch anhand der Ergebnisse des generischen SF-36 feststellen. Die Analyse bis Woche 24 zeigt durch den stärkeren Anstieg des SF-36 Scores sowohl hinsichtlich der körperlichen als auch der psychischen Symptomatik eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Secukinumab. In den LOCF-Analysen zeigt sich die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern bezüglich der beiden Gesamtscores des SF-36 sowie der Responderraten in sechs der acht Domänen. Auch in der konservativen Methode, der As Observed Analyse, zeigt sich im psychischen Gesamtscore eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Somit ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab jener mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen ist.

Insgesamt zeigen diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit hoher Ergebnissicherheit eine nachhaltige und stabile, klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab, die insbesondere aufgrund des chronischen Verlaufs und der Schwere der Erkrankung als relevant und für den Patienten als spürbare Linderung der Erkrankung beurteilt wird. Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über die relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der drei Analysemethoden (bei Responderraten zusätzlich die Ereigniszeitanalyse) zum DLQI und SF-36.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CAIN457ADE06		**Secukinumab vs. Fumarsäureester**	
		Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
DLQI 0/1 Response	MI	RR = 2,06 [1,36; 3,12]	0,001
	AO	RR = 1,84 [1,27; 2,66]	0,001
	LOCF	RR = 2,83 [1,96; 4,08]	<0,001
Zeit bis zur ersten DLQI 0/1 Response		HR = 4,49 [2,69; 7,47]	<0,001
SF-36 Körperliche Rollenfunktion Response	LOCF	RR = 1,41 [1,02; 1,93]	0,036
SF-36 Körperliche Schmerzen Response	LOCF	RR = 1,31 [1,02; 1,68]	0,033
SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Response	LOCF	RR = 1,96 [1,24; 3,08]	0,004
SF-36 Vitalität Response	LOCF	RR = 1,66 [1,14; 2,41]	0,008
SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit Response	LOCF	RR = 1,39 [1,07; 1,81]	0,014
SF-36 Psychisches Wohlbefinden Response	LOCF	RR = 1,37 [1,01; 1,86]	0,046

DLQI Score: MD < 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab
DLQI Response: RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höhere Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Secukinumab
SF-36 Score: MD > 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab
SF-36 Response: RR > 1 steht für höhere Responderraten unter Secukinumab

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-8-1-3, A-8-1-4, B-8-1-2, C-8-1-2 (7-9)

Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit zeigen, dass Secukinumab ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Es wurden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern beobachtet, sowohl bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, als auch Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Mit Fumarsäureestern behandelte Patienten waren jeweils signifikant häufiger von unerwünschten Ereignissen betroffen und brachen die Studie signifikant häufiger deswegen ab. Speziell Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Flush, Lymphopenie, Übelkeit, Eosinophilie und Bauchschmerzen wurden signifikant häufiger unter Fumarsäureestern beobachtet. Bei mit Fumarsäureestern behandelten Patienten traten unerwünschte Ereignisse insgesamt und einzelne unerwünschte Ereignisse nicht nur signifikant häufiger, sondern auch signifikant früher auf als bei Patienten mit Secukinumab. Unter Therapie mit Secukinumab können unerwünschte Ereignisse folglich zu einem bedeutsamen Ausmaß vermieden werden. Tabelle 4-3 gibt einen Überblick über die

relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit. Für die unerwünschten Ereignisse wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, daher enthält die Tabelle 4-3 ausschließlich die As Observed Analysen und die Ereigniszeitanalysen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Verträglichkeit

CAIN457ADE06		**Secukinumab vs. Fumarsäureester**	
		Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
UE insgesamt	AO	RR = 0,88 [0,80; 0,97]	0,013
Zeit bis zum ersten UE insgesamt		HR = 0,56 [0,39; 0,79]	0,001
UE, die zum Studienabbruch führten	AO	**RR[a] = 0,05 [0,01; 0,19]**	<0,001
Zeit bis zum ersten UE, das zum Studienabbruch führte		HR = 0,04 [0,01; 0,17]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	AO	RR = 0,26 [0,18; 0,37]	<0,001
Zeit bis zur ersten Erkrankung des Gastrointestinaltrakts		HR = 0,09 [0,05; 0,17]	<0,001
Gefäßerkrankungen	AO	RR = 0,20 [0,10; 0,39]	<0,001
Zeit bis zur ersten Gefäßerkrankung		HR = 0,17 [0,08; 0,35]	<0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	AO	RR = 0,16 [0,07; 0,35]	<0,001
Zeit bis zur ersten Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems		HR = 0,11 [0,05; 0,26]	<0,001
Zeit bis zum ersten aufgetretenen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignis		HR = 0,57 [0,41; 0,81]	0,002
Diarrhö	AO	RR = 0,13 [0,06; 0,28]	<0,001
Zeit bis zur ersten Diarrhö		HR = 0,06 [0,02; 0,16]	<0,001
Oberbauchschmerzen	AO	RR = 0,07 [0,02; 0,23]	<0,001
Zeit bis zu den ersten Oberbauchschmerzen		HR = 0,06 [0,02; 0,19]	<0,001
Flush	AO	RR = 0,03 [0,00; 0,19]	<0,001
Zeit bis zum ersten Flush		HR = 0,02 [0,00; 0,16]	<0,001
Lymphopenie	AO	RR = 0,08 [0,02; 0,32]	<0,001
Zeit bis zur ersten Lymphopenie		HR = 0,06 [0,01; 0,25]	<0,001
Übelkeit	AO	RR = 0,14 [0,04; 0,44]	0,001
Zeit bis zur ersten Übelkeit		HR = 0,13 [0,04; 0,44]	0,001
Eosinophilie	AO	RR = 0,05 [0,01; 0,39]	0,004
Zeit bis zur ersten Eosinophilie		HR = 0,04 [0,01; 0,33]	0,002
Bauchschmerzen	AO	RR = 0,16 [0,04; 0,72]	0,017
Zeit bis zu den ersten Bauchschmerzen		HR = 0,06 [0,01; 0,45]	0,006

a: Fett gedruckte Werte zeigen einen dramatischen Effekt gemäß IQWiG an.

UE: RR < 1 bzw. HR < 1 stehen für einen geringeren Anteil an von UE betroffenen Patienten bzw. längere UE-freie Zeit unter Secukinumab

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-7-1-2, A-7-1-3, A-7-1-4, A-7-1-5, A-7-1-6, A-7-1-7 (7)

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen gemäß der im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppen durchgeführt.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Subgruppenanalysen lediglich zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen verwendet werden und nicht für eine Quantifizierung von Therapieeffekten. Dabei dienen Interaktionstests der Identifikation systematischer Modifikationen zwischen den Gruppen, welche durch Einzelanalysen innerhalb einer jeden Subgruppe verifiziert werden sollen. Aus der Vielzahl statistischer Testsituationen resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Deshalb bietet ein Beleg hinsichtlich eines einzelnen Endpunkts keine hinreichende Beweiskraft für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal. Vielmehr bedarf es für einen gesicherten Nachweis eines endpunktübergreifenden konsistenten Musters von Belegen und Hinweisen. Infolgedessen sind valide Rückschlüsse auf eine Effektmodifikation aufgrund einzelner Hinweise und Belege nur sehr eingeschränkt möglich.

Da die vorliegenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf endpunktübergreifende Effektmodifikationen liefern, wird nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale ausgegangen. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die in Anlage II.6 zu Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA geforderten Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Studienzentrum, da hier keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Hinweise oder Belege für mögliche Effektmodifikationen zu beobachten sind. Daher haben die Subgruppenergebnisse keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

Somit besteht der Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und betrifft alle Patienten der betrachteten Subpopulation (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Secukinumab ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester.

Da ein relevanter Anteil an Patienten insbesondere aus dem Fumarsäureester-Arm die Studie abgebrochen hatte, was zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse führen kann, wurden zur Evaluation des Einflusses der fehlenden Werte auf einen möglichen Effekt zwischen den Studienarmen verschiedene Analysen durchgeführt (Multiple Imputation, As Observed Analyse, LOCF-Analyse). Die Ergebnisse dieser drei Analysen sind, wie in Abschnitt

4.3.1.2.2 erläutert, jeweils unter drei verschiedenen Annahmen, wie sich Studienabbrecher bezüglich relevanter Endpunkte weiter entwickelt hätten, unverzerrt oder es ist eine Verzerrung zuungunsten von Secukinumab plausibel. Die deutlichen, teils dramatischen Effekte der verblindet erhobenen Endpunkte PASI und NAPSI sind weitgehend über alle Analysemethoden konsistent zugunsten von Secukinumab und können somit als robuste Ergebnisse betrachtet werden. Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich im DLQI konsistente statistisch signifikante Effekte zugunsten von Secukinumab. Der signifikant geringere Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, spricht ebenfalls für eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Dieser Studienendpunkt ist zudem nicht durch fehlende Werte aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch verzerrt. Eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunkts durch nicht verblindete Patienten, Behandler und Endpunkterheber scheint faktisch in der PRIME-Studie geringfügig zu sein. Diesen Schluss legt ein Vergleich der Studienabbrüche unter Fumarsäureestern in der PRIME-Studie mit verblindet durchgeführten Studien nahe. Behandlungseffekte in der Größenordnung, wie sie in der PRIME-Studie beobachtet wurden, gehen über die typischerweise in klinischen Studien beobachteten Behandlungseffekte hinaus. Dies unterstreicht zum einen die Ergebnissicherheit und zum anderen die klinische Relevanz des beobachteten Effekts. In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche und konsistente Überlegenheit von Secukinumab in den verschiedenen Analysen.

Somit liefert die PRIME-Studie eine ausreichend hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab geeignet. Zudem spiegelt die PRIME-Studie die Versorgungsrealität wider (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

Der **erhebliche** Zusatznutzen begründet sich insbesondere auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit von Secukinumab in der PRIME-Studie (Evidenzstufe 1b) hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität:

Secukinumab ist Fumarsäureestern hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab signifikant früher patientenrelevante Verbesserungen der Hautsymptome (PASI 75, 90, 100) und Nagelsymptome (NAPSI 75, 90, 100) der Psoriasis mit hohen Effektstärken, teilweise sogar dramatischen Effekten. Die unter Secukinumab deutlich häufiger erzielte vollständige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen stellt einen erheblichen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester dar.

Zusätzlich zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit:

Secukinumab ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab signifikant früher eine DLQI 0/1 Response. Dieses Zielkriterium entspricht einer nicht mehr durch die Erkrankung beeinträchtigten

Lebensqualität und spiegelt somit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Zudem verfügt Secukinumab über ein günstigeres Sicherheitsprofil und erweist sich als gut verträglich. Insbesondere hinsichtlich der Inzidenz der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschieden sich Secukinumab und Fumarsäureester signifikant zugunsten von Secukinumab. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, traten unter Fumarsäureestern statistisch signifikant häufiger und statistisch signifikant früher auf als unter Secukinumab. Unter Therapie mit Secukinumab können folglich unerwünschte Ereignisse, die einen Therapiewechsel erforderlich machen und dadurch von großer klinischer Relevanz sind, in bedeutsamem Ausmaß vermieden werden.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der ZVT

Endpunkt	**Zusatznutzen Secukinumab vs. Fumarsäureester**			
	MI	AO	Ereignis-zeit	LOCF
Morbidität				
PASI 75 Response	+++	+++	+++	+++
PASI 90 Response	+++	+++	+++	+++
PASI 100 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 75 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 90 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 100 Response	=	=	=	+++
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
DLQI 0/1 Response	++	++	++	++
Verträglichkeit				
UE, die zum Studienabbruch führten	nicht zutreffend	++	++	nicht zutreffend

+++: Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT
++: Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT
(+: Geringer Zusatznutzen gegenüber der ZVT)
=: Kein Zusatznutzen nachweisbar

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen, der nach der AM-NutzenV als eine „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (…), insbesondere (…) eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ definiert ist (10).

Die „große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ und die „langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ zeigt sich in den hohen Effektstärken der Responderraten des PASI und NAPSI, wie weiter oben im Abschnitt bereits erläutert wurde. Unterstützt werden diese durch die Responderraten des DLQI; die Verbesserung der Lebensqualität verdeutlicht eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ (10). Zudem werden unter Secukinumab unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten und damit einen Therapiewechsel erforderlich machten, in bedeutsamem Ausmaß (das RR zeigt hier eine 20-fache Überlegenheit von Secukinumab) reduziert.

Eine mögliche Modifikation dieser Effekte durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere der Patienten oder der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Studienzentrum erscheint unwahrscheinlich. Somit besteht der erhebliche Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Der Zusatznutzen ist folglich therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Subpopulation (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie) im Anwendungsgebiet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie bewertet.

Für diese Subpopulation wurde vom G-BA eine Behandlung mit Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit der PRIME-Studie liegt Evidenz zum direkten Vergleich von Secukinumab zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vor. Daher stellt die PRIME-Studie die Grundlage für die Bewertung auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten bezüglich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit dar.

Patientenpopulation

Das für die Fragestellung betrachtete Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie (Subpopulation A).

Die Subpopulation A umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Intervention

Als zu bewertende Intervention wird in dem vorliegenden Dossier der IL-17A-Inhibitor Secukinumab (Cosentyx®) untersucht. Die Dosierung entspricht den Empfehlungen in der Fachinformation (11).

Vergleichstherapie

Als zu bewertende Vergleichstherapie werden Fumarsäureester (Fumaderm®) in einer Dosierung entsprechend des Dosierungsschemas gemäß Fachinformation (12) untersucht.

Endpunkte

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Secukinumab wird auf Basis der folgenden patientenrelevanten Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit untersucht:

- Gesamtmortalität (Todesfälle)
- PASI
- NAPSI
- DLQI
- SF-36
- Unerwünschte Ereignisse

Als weitere Endpunkte wurden in der PRIME-Studie die BSA und der IGA mod 2011 untersucht. Nachdem der IGA mod 2011 im vorherigen Verfahren jedoch nicht als patientenrelevanter Endpunkt vom IQWiG und G-BA anerkannt wurde, wird auf eine Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet (1, 2)

Die BSA erfasst die befallene Körperoberfläche der Psoriasis (13), die im PASI – in stärkerer Differenzierung – bereits enthalten ist. Somit bietet die BSA keine relevante Zusatzinformation zum PASI. Deshalb wird auf eine Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet.

Studientypen

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, werden zur Beantwortung der Fragestellung nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	• Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, mit vorangegangener konventioneller systemischer Therapie. • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind • Kinder
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab
Vergleichstherapie	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)	Kein Vergleich gegen eine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	Keine der genannten Endpunkte
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Meta-Analysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikationen, Ergebnisse aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen

werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Pubmed sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 07. Dezember 2016). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Weiterhin wurde keine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Die zeitlichen Angaben von MEDLINE, EMBASE und Cochrane beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane ab 1991). Die Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherche ist im 0 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung – ggf. unter Einbeziehung eines dritten unabhängigen Bewerters – bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll herangezogen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Neben dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurden auf Endpunktebene Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips und zur Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Hierfür wurden ebenfalls die Angaben im Studienprotokoll herangezogen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig oder hoch eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden dem Studienprotokoll und dessen Amendments sowie dem Ergebnisbericht entnommen. Die ausführliche Darstellung findet sich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

---

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Die folgenden Baseline-Patientencharakteristika werden für die Patienten in der PRIME-Studie dargestellt (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15):

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre)
- Bekannte Psoriasis-Arthritis
- Vorherige topische Medikation
- Finale Studiendosis

Endpunkte

Als patientenrelevant werden Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen (3). Im Speziellen sind Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevante Zielgrößen, dazu zählt auch die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität (3).

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Die Gesamtmortalität bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant. Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der UE-Erhebung dokumentiert werden.

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierten Endpunkt (14).

Morbidität

Die Bewertung der objektiven Morbidität erfolgt auf Basis der durchschnittlichen Rötung, Dicke und Schuppung psoriatischer Hautläsionen in verschiedenen Körperregionen, die standardmäßig mittels PASI bestimmt werden, sowie psoriatischen Veränderungen der Nägel, die standardmäßig mittels NAPSI bestimmt werden. Relevant für die Schwere der Erkrankung und somit für das Ausmaß der Krankheitslast des Patienten sind die Ausprägung und Stärke dieser Symptome sowie deren Ausbreitung auf der Körperoberfläche des Betroffenen.

Die genannten objektiven Symptome werden vom Patienten selbst als belastend wahrgenommen.

PASI

Der PASI ist ein Instrument zur Ermittlung des Schweregrades von Plaque-Psoriasis unter Berücksichtigung von Ausmaß und Ausbreitung der patientenrelevanten Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques (15, 16). Für den PASI werden die wichtigsten objektivierbaren Symptome der Psoriasis (Rötung, Schuppung und Induration der Haut) in ihrer Ausprägungsintensität getrennt voneinander bewertet. Diese Bewertung erfolgt jeweils unabhängig für den Kopf, den Rumpf, die oberen und unteren Extremitäten. Anschließend werden die Symptomausprägungen gewichtet nach Körperarealen und deren Anteil an der Gesamtoberfläche des Körpers zusammengeführt (15, 16). Diese Vorgehensweise erlaubt eine objektive Zusammenführung und Bewertung aller Symptome. Der PASI Score ermöglicht mit seiner Bandbreite von 0 bis 72 die Abbildung auch kleinerer Veränderungen. Somit ist der PASI ein geeignetes Messinstrument für die Morbidität der Plaque-Psoriasis und stellt das Ausmaß schwerwiegender Symptome gut dar. Die Patientenrelevanz des PASI ergibt sich demnach insbesondere aus der objektiven Zusammenführung der patientenrelevanten Symptome.

Der PASI wird sowohl von der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis als auch in der CHMP Guideline zur Bewertung der Psoriasis bei klinischen Studien (6, 17) sowie in der deutschen Therapieleitlinie zur Anwendung in der Praxis (4) als Messinstrument empfohlen. Dies spiegelt sich auch in internationalen HTA-Bewertungen wider, in welchen die PASI 75 Response als klinisch relevantes Outcome berücksichtigt wird (18-21). Der PASI wird sowohl von der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis als auch in der CHMP Guideline zur Bewertung der Psoriasis bei klinischen Studien (6, 17) sowie in der deutschen Therapieleitlinie zur Anwendung in der Praxis (4) als Messinstrument empfohlen. Dies spiegelt sich auch in internationalen HTA-Bewertungen wider, in welchen die PASI 75 Response als klinisch relevantes Outcome berücksichtigt wird (18-21).

Eine klinisch relevante prozentuale Verbesserung des PASI um mindestens 50, 75, 90, und 100% gegenüber dem Ausgangsbefund, definiert als PASI 50, 75, 90 oder 100 Response, wird sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Praxis genutzt, um individuelle Therapieziele zu definieren. Die PASI Response wird in Form von Responderraten dargestellt. Die Abstufungen der PASI Responderraten sind dabei aus folgenden Gründen als patientenrelevant etabliert:

- Eine PASI 50 Response kann gemäß deutscher Leitlinie bereits ein Minimalziel der Psoriasistherapie darstellen, sofern zugleich auch ein ausreichendes Ansprechen der Lebensqualität, gemessen als ein DLQI von höchstens 5, vorliegt (4).

- Eine PASI 75 Response ist das Therapieziel gemäß Leitlinie für alle Patienten, auch wenn der DLQI auf nicht höchstens 5 gesenkt werden konnte (4).

- Eine PASI 90 Response entspricht einer weitestgehend symptomfreien Haut und geht über die aktuellen Therapieziele gemäß Leitlinie hinaus (4, 6). Als mögliches Therapieziel der Zukunft wird eine PASI 90 Response für neuere innovative Biologika diskutiert (22).

- Eine PASI 100 Response entspricht einer symptomfreien Haut.

Um die Geschwindigkeit des Ansprechens darzustellen, kann auf Grundlage der Response-Abstufungen auch mittels einer Kaplan-Meier-Analyse das Verhältnis der PASI-Ansprechraten als patientenrelevanter Endpunkt ermittelt werden.

Des Weiteren wird die Patientenrelevanz des PASI durch den G-BA-Beschluss zum Verfahren 2015-06-01-D-167 zu Secukinumab belegt, in dem die partiellen Responderraten PASI 75 und 90 zusätzlich zum PASI 100 als patientenrelevant eingestuft wurden (1, 23).

NAPSI

Bei bis zu 70 % der Psoriasis-Patienten sind neben der Haut auch die Nägel von Psoriasis betroffen (Nagel-Psoriasis) (5). Diese sichtbaren psoriatischen Manifestationen bedeuten für die betroffenen Patienten einen zusätzlichen Leidensdruck. Durch die Nagel-Psoriasis können funktionelle Störungen und Schmerzen auftreten, die auch die berufliche Tätigkeit der Patienten einschränken können (24). Die an den Händen sichtbare Lokalisation der Psoriasis kann zu Stigmatisierung und damit weiterer psychischer Belastung der Patienten führen (25, 26) (24). Die an den Händen sichtbare Lokalisation der Psoriasis kann zu Stigmatisierung und damit weiterer psychischer Belastung der Patienten führen (25, 26).

Zur Beurteilung des Schweregrads der vorliegenden Nagelbeteiligung und des Therapieerfolgs wurde der für klinische Studien entwickelte und von der Europäischen Zulassungsbehörde akzeptierte „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) verwendet (24, 27).

Die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelbett eines Nagels werden getrennt gezählt. Für die Auszählung wird der Nagel in vier Quadranten eingeteilt. Jeder Quadrant wird auf Veränderungen von Nagelmatrix oder Nagelbett untersucht. Je nach Vorliegen von Nagel-Psoriasis in jedem Quadranten wird jedem Nagel jeweils ein Score für Nagelmatrix-Psoriasis (0-4) und für Nagelbett-Psoriasis (0-4) vergeben. Daraus ergibt sich für jeden Nagel ein NAPSI Score zwischen 0 und 8. Alle 10 Fingernägel werden untersucht und ergeben so einen NAPSI Gesamt-Score zwischen 0 und 80. Das von Rich et al. entwickelte Verfahren wurde durch eine zweite Arbeitsgruppe untersucht und die Anwendbarkeit wurde mit mittlerer bis guter Übereinstimmung bestätigt (28). Der NAPSI ist damit eine gut reproduzierbare Skala zur Bewertung der Nagel-Psoriasis. Durch die Erhebung durch einen verblindeten Assessor stellt der NAPSI zudem eine objektive Skala zur Bewertung der Nagelpsoriasis dar.

Der NAPSI stellt derzeit den Goldstandard zur Beurteilung des Schweregrads der vorliegenden Nagelbeteiligung und des Therapieerfolgs dar. Dies zeigt sich darin, dass der NAPSI in Studien zur Validierung neuerer Nagel-Psoriasis-Scores wie des mNAPSI und des NAPPA als Referenz herangezogen wurde (29, 30).

Die einzelnen NAPSI Responderraten verdeutlichen die prozentuale Verbesserung (mindestens 50, 75, 90 oder 100 %) der Nagel-Psoriasis-Symptome, wobei eine NAPSI 90 Response fast symptomfreien und eine NAPSI 100 Response komplett symptomfreien Nägeln entspricht und daher als patientenrelevant beurteilt wird. Zudem wurde die Patientenrelevanz der NAPSI 100 Response vom G-BA bestätigt (31) . In einem kürzlich publizierten Review zu den Therapieoptionen bei Nagelpsoriasis ging eine NAPSI Response um 75 % mit dem Ausbleiben von Schmerzen durch die Nagelpsoriasis einher (32). Daher ist dieser Endpunkt als patientenrelevant zu betrachten.

Um die Geschwindigkeit des Ansprechens darzustellen, kann auf Grundlage der Response-Abstufungen auch mittels einer Kaplan-Meier-Analyse das Verhältnis der NAPSI-Ansprechraten als patientenrelevanter Endpunkt ermittelt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierten Endpunkt (14). Da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung ist, geht sie sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher (5). Diese entsteht insbesondere aufgrund der körperlichen Symptome (z. B. Juckreiz und Spannungsgefühl der Haut), der Stigmatisierung und des chronischen Krankheitsverlaufes (29). Von besonderer Bedeutung sind Beeinträchtigungen, die durch Schamgefühle und Ausgrenzung entstehen, da sie sich direkt auf die Teilhabe am sozialen Leben auswirken können. Zudem leiden Patienten häufig unter psychosozialen Problemen (33). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre Lebensqualität bewerten. Die Lebensqualität gibt hierbei unmittelbar Auskunft über den Nutzen medizinischer Interventionen aus der Sicht des Patienten.

<u>DLQI (Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen)</u>

Der DLQI wurde entwickelt und validiert, um die Einschränkung der Lebensqualität durch Hauterkrankungen zu ermitteln (34). Der DLQI ist ein Fragebogen mit 10 Items und enthält Items zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung.

Der DLQI ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Messung der indikationsspezifischen Lebensqualität bei Hauterkrankungen (35). Der DLQI ist validiert und sensitiv für Änderungen in der Lebensqualität von Psoriasis-Patienten (34, 36). Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider. Zusätzlich kann der DLQI auch in Form einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. Dabei gilt das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (eine DLQI 0/1 Response) als eine nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkte Lebensqualität (37). Das Erreichen einer DLQI 0/1 Response wurde außerdem als Ziel für die Behandlung der Psoriasis in die Leitlinie aufgenommen (4).. Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider. Zusätzlich kann der DLQI auch in Form einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. Dabei gilt das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (eine DLQI 0/1 Response) als eine nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkte Lebensqualität (37). Das Erreichen einer DLQI 0/1 Response wurde außerdem als Ziel für die Behandlung der Psoriasis in die Leitlinie aufgenommen (4).Der DLQI ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Messung der indikationsspezifischen Lebensqualität bei Hauterkrankungen (35). Der DLQI ist validiert und sensitiv für Änderungen in der Lebensqualität von Psoriasis-Patienten (34, 36). Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider. Zusätzlich kann der DLQI auch in Form einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. Dabei gilt das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (eine DLQI 0/1 Response) als eine nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkte Lebensqualität (37). Das Erreichen einer DLQI 0/1 Response wurde außerdem als Ziel für die Behandlung der Psoriasis in die Leitlinie aufgenommen (4).

Der DLQI wurde im vorherigen Verfahren zu Secukinumab (2015-06-01-D-167) als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt (1, 23).

SF-36

Der SF-36 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien. Mit 36 Fragen werden 8 Dimensionen von Gesundheit abgebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden (38). Eine Zunahme der Skalenwerte spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider. Der SF-36 kann zusätzlich zu der Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden.

Seit 2011 ist die neue Version 2 des SF-36 Fragebogens verfügbar, die im Rahmen der PRIME-Studie verwendet worden ist. Responder wurden für jede der beschriebenen Subskalen sowie für den körperlichen und psychischen Gesamtscore gemäß der im Manual angegebenen MID ermittelt. Alle MIDs der Version 2 des SF-36 sind sowohl bezüglich klinisch relevanter Veränderung als auch für Veränderungen, die durch Patienten selbst als relevant eingeschätzt wurden, in verschiedenen im Manual zitierten Studien gut validiert (39). Die in der PRIME-Studie verwendeten MIDs sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-6: In der PRIME-Studie verwendete MIDs für den Endpunkt SF-36

SF-36v2 Skalen	MID
körperlicher Gesamtscore	3.4
psychischer Gesamtscore	4.6
körperliche Funktionsfähigkeit	4.3
körperliche Rollenfunktion	3.4
körperliche Schmerzen	6.2
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	7.2
Vitalität	6.2
soziale Funktionsfähigkeit	6.9
emotionale Rollenfunktion	4.5
psychisches Wohlbefinden	6.2
Quelle: (39)	

Unerwünschte Ereignisse

Die Erfassung und Bewertung der Verträglichkeit ist gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (beispielhaft in § 2 und § 5 AM-NutzenV) Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (10). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (3).

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention Secukinumab und der Vergleichstherapie Fumarsäureester ab. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß internationalen Standards mittels MedDRA-Kodierung erfasst und ergänzend zur detaillierteren Betrachtung nach SOC bzw. PT ausgewertet. Zudem wurden die unerwünschten Ereignisse, die im RMP der EMA als relevante Risiken identifiziert wurden, analysiert.

Darstellung der Ergebnisse und Analysemethodik:

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus der randomisierten kontrollierten, multizentrischen Studie PRIME. Diese werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet. Entsprechend der IQWiG-Methoden wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen (20). Demnach gelten Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant.

Zur Prüfung möglicher Unterschiede zwischen Secukinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für stetige Endpunkte die (adjustierte) Mittelwertdifferenz, das dazugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert für jeden Studienarm berechnet. Ergänzend werden der Wert der Variablen zu Studienbeginn inkl. Standardabweichung und die (adjustierte) mittlere Veränderung seit Studienbeginn für jeden Behandlungsarm angegeben. In das für die Berechnungen verwendete ANCOVA-Modell wurden die Faktoren Behandlungsarm und Studienzentrum sowie die Kovariable „Wert der Variable zu Studienbeginn“ aufgenommen. In Modellen, die nicht konvergierten, wurde der Faktor Studienzentrum im Modell nicht weiter berücksichtigt. Die in das jeweilige Modell eingehenden Einflussgrößen werden in der Fußzeile der Ergebnistabellen angegeben.

Für den Vergleich der Studienarme bei binären Endpunkten werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz mit jeweils zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Hierbei sind die Resultate der Effektschätzer hinsichtlich der Effektrichtung je nach Endpunkt unterschiedlich zu interpretieren. Während beispielsweise das Relative Risiko bei Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten mit einem Wert größer eins eine Überlegenheit für Secukinumab anzeigt, lässt sich bei Verträglichkeitsendpunkten aus einem Effektschätzer kleiner eins ein Vorteil für Secukinumab-Patienten ableiten. Für die Bestimmung des Odds Ratios wird ein logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlungsarm und Studienzentrum angewandt. Bei Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten wird ferner eine zusätzliche Adjustierung des Modells auf den Wert des zugrundeliegenden Scores bei Studienbeginn vorgenommen. In Modellen, die nicht konvergierten, wurden schrittweise die Einflussgrößen Studienzentrum und Score-Wert zu Studienbeginn aus dem Modell entfernt. Die Auswahl der in das jeweilige Modell aufgenommenen Prädiktoren wird in der Fußzeile der Ergebnistabellen angegeben.

Für die Zeit bis zum Ersteintritt von Ereignissen werden Kaplan-Meier Schätzer sowie Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen und p-Werten basierend auf Cox-Regressionen präsentiert. Die in den Regressionsmodellen verwendeten Einflussgrößen umfassen den Behandlungsarm, den Wert des jeweils zugrundeliegenden intervallskalierten Scores zu Studienbeginn und das Studienzentrum. In Modellen, die nicht konvergierten, wurden schrittweise die Einflussgrößen Studienzentrum und Score-Wert zu Studienbeginn aus dem Modell entfernt. Die Auswahl der in das jeweilige Modell aufgenommenen Prädiktoren wird in der Fußzeile der Ergebnistabellen angegeben. Auch beim HR ist das Ergebnis in Abhängigkeit des Endpunkts zu interpretieren. Während bei Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten

(Zeit bis zum ersten Eintreten einer Response) mit einem Wert größer eins das HR eine Überlegenheit für Secukinumab anzeigt, lässt sich bei Verträglichkeitsendpunkten mit einem Effektschätzer kleiner eins ein Vorteil für Secukinumab-Patienten ableiten (z.B. UE-freie Zeit).

Umgang mit Studienabbruch und fehlenden Werten

Bei der Auswertung der Studiendaten zeigte sich, dass ein relevanter Anteil an Patienten insbesondere aus dem Fumarsäureester-Arm die Studie abgebrochen hatte (siehe Abbildung 3). Potenziell kann dies eine Verzerrung der Ergebnisse hervorrufen. Um die Belastbarkeit der Studienergebnisse der PRIME-Studie diesbezüglich zu überprüfen, wurde neben dem üblichen LOCF- Ansatz auf weitere Methoden des Umgangs mit fehlenden Werten zurückgegriffen (Multiple Imputation und As Observed Analyse). Diese Vorgehensweise bietet in der Gesamtbetrachtung einen zusätzlichen Informationsgehalt für die Bewertung der Studienergebnisse. Alle angewandten Analysestrategien werden im Folgenden genauer beschrieben.

Primär wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Lebensqualität die Ergebnisse aus Analysen unter Verwendung einer **Multiplen Imputation** herangezogen, da diese Methode im Umgang mit Fehlwerten im Bereich klinischer Studien bevorzugt empfohlenen wird (40). Basierend auf dieser Methode berechnete Effekte sind im Allgemeinen unverzerrt unter der Annahme eines Missing at Random (MAR) Fehlendmechanismus. Mit dieser Annahme wird postuliert, dass die Grundlage für das systematische Fehlen von Werten anhand der erhobenen Merkmale erklärt werden kann. Folglich können diese Informationen auch bei der Berechnung eines Ersatzwertes berücksichtigt und somit in die Imputation einbezogen werden. Zur Beurteilung der Korrektheit dieser MAR-Annahme muss berücksichtigt werden, dass der überwiegende Teil der Fehlwerte insbesondere auf Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zurückzuführen ist (siehe Abbildung 3). Zudem besteht eine relevante Imbalance der Fehlwerte zwischen den Studienarmen, sodass von einer Abhängigkeit des Auftretens der Studienabbrüche von der Studienmedikation auszugehen ist. Insgesamt kann folglich aus dem Studienverlauf geschlossen werden, dass eine MAR-Annahme für die zugrundeliegende Situation angemessen angenommen werden kann.

Die Anwendung der Multiplen Imputation erfolgte auf Grundlage des FAS. Für die Analyse der Verträglichkeit wurden ausschließlich alle Patienten des SAF verwendet, ohne Anwendung einer Imputationsmethode. Die Vervollständigung der Daten mittels Multipler Imputation wurde für alle Patienten mit fehlenden Werten und für alle oben beschriebenen Endpunktvariablen des FAS durchgeführt, mit Ausnahme des NAPSI. Für diesen Endpunkt erfolgte eine Imputation ausschließlich für die Patienten, bei denen eine post baseline Beobachtung gemäß Studienprotokoll beabsichtigt war, aber fehlte. Dem Studienprotokoll folgend schließt dies lediglich die Patienten ein, bei denen zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis festzustellen war.

Das Vorgehen bei der Imputation fehlender Daten konzentrierte sich zunächst auf alle stetigen Scorevariablen, da diese den höchsten Informationsgehalt beinhalten. Bei der Berechnung des Imputationsmodells wurden die Informationen sämtlicher vorheriger regulärer Beobachtungszeitpunkte eingeschlossen. Des Weiteren wurden Daten aus ungeplanten Visiten außerhalb des regulären Schemas berücksichtigt, wenn eine zeitlich im Visitenschema direkt vorher oder nachher liegende Visite fehlte. Insbesondere bei vorzeitigem Studienende wurden ungeplante zusätzliche Visiten der zeitlich am nächsten liegenden fehlenden Visite zugeordnet, um den maximalen Informationsgehalt aller beobachteten Werte zu nutzen. Durch dieses Vorgehen können auch potenzielle akute Veränderungen, die zum Studienabbruch führten, weitgehend in die Berechnungen integriert werden. Die Durchführung des Imputationsprocedere erfolgte für jeden Behandlungsarm separat und unter Verwendung aller relevanten Subgruppenvariablen.

Zur Minimierung zufälliger Effekte durch die Imputation wurden die Berechnungen 100-mal durchgeführt, sodass 100 vervollständigte Datensätze aus der Anwendung der Multiplen Imputation resultieren. Zur Analyse aller Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte an Woche 24 wurden alle Patienten mit beobachteten oder vervollständigten Datensätzen nach Durchführung der Imputation herangezogen. Durch die anschließende Anwendung der Responsekriterien auf den jeweiligen vervollständigten Scorewert des PASI, NAPSI, DLQI und SF-36 wurden die zur Bewertung notwendigen Responderraten angefertigt. Zur Berücksichtigung der Variation zwischen den 100 vervollständigten Datensätzen wurden Häufigkeiten von Respondern, RR, RD, logistische Regressionsmodelle, alle Konfidenzintervalle und p-Werte an jedem der 100 Datensätze bestimmt und unter Verwendung der Rubin'schen Regeln zusammengefasst. Im Falle von Häufigkeiten der Patienten, die ein Responsekriterium erreichten, entspricht dies einer einfachen Mittelung der Werte. Dies hat zur Folge, dass zusammengefasste Häufigkeiten von Respondern in den Ergebnistabellen nicht ganzzahlig sein müssen. Entsprechende Effektschätzer RR und RD wurden, aufgrund der bekannten Verteilungseigenschaften, logarithmiert zusammengeführt und anschließend zurücktransformiert. Da diese Skalentransformation mit anschließender Rücktransformation nicht exakt kongruent zur Mittelung der Responderhäufigkeiten ist, können hier geringfügige Diskrepanzen zu den direkt aus Patientenhäufigkeiten berechneten Werten für RR und RD auftreten.

Die **As Observed Analyse** berücksichtigt ausschließlich die Patienten, die bis zu Woche 24 in der Studie verblieben sind. Statistisch entspricht dieses Vorgehen einer Available Case Analyse, bei der zusätzlich in die Auswertung eines jeden Endpunkts genau die Patienten einbezogen werden, die bis maximal 15 Tage vor dem Zeitpunkt der geplanten Visite an Woche 24 die Studie abgebrochen haben und aufgrund einer außerplanmäßigen Visite dennoch die erforderliche Anzahl an Visiten aufweisen. Obwohl die As Observed Analyse das ITT-Prinzip definitionsgemäß nicht erfüllt, trägt sie maßgeblich zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse bei.

Aufgrund der relevanten Abbruchrate unter Fumarsäureestern, überwiegend verursacht durch Unverträglichkeit, kann eine Verzerrung der Ergebnisse bei dieser Vorgehensweise nicht

ausgeschlossen werden. In diese Analyse gehen ausschließlich die Patienten aus dem Vergleichsarm ein, die bis Studienende an Woche 24 mit Fumarsäureestern behandelt werden konnten. Es ist davon auszugehen, dass diese im Durchschnitt besser auf Fumarsäureester ansprechen und zudem eine bessere Verträglichkeit zeigen als die Patienten, die die Behandlung mit Fumarsäureestern abbrechen mussten. Infolgedessen ist zu erwarten, dass sich der auf diese Art errechnete Effekt zwischen den Studienarmen zu Ungunsten von Secukinumab reduziert. In dieser speziellen Situation der PRIME-Studie ist dieser Ansatz somit wegen des Verzerrungspotenzials zu Ungunsten von Secukinumab als konservativ zu betrachten und bietet daher die Möglichkeit einer adäquaten Beurteilung im Sinne der frühen Nutzenbewertung.

Eine weitere Analyse, die **LOCF-Analyse**, ist auf die gängigen Dossieranalysen für den AMNOG-Prozess unter Verwendung der zuletzt beobachteten Werte ausgerichtet. Dabei werden diese im Falle eines Ausscheidens aus der Studie für den Zeitpunkt Woche 24 fortgeschrieben. Demnach wurden beispielsweise hinsichtlich der Responderraten lediglich diejenigen Patienten, die ein Responsekriterium zum letzten regulären Beobachtungszeitraum erfüllten, auch als Responder zum Zeitpunkt Woche 24 gewertet. Für den primären Endpunkt der Studie, der PASI 75 Response, ist dieser Umgang mit fehlenden Werten die im Protokoll präspezifizierte Methode. Die Analysen unter Verwendung einer Wertfortschreibung (last observation carried forward, LOCF) wurden für Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte angefertigt.

Abgesehen von den bereits beschriebenen Analyseansätzen werden alle Endpunkte zusätzlich mittels **Ereigniszeitanalysen** untersucht. In der Ereigniszeitanalyse wird das erstmalige Erreichen eines definierten Zielwertes widergegeben. Damit bietet sich eine ergänzende Perspektive insbesondere auf die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte, da die fehlenden Werte als zensierte Daten in den Berechnungen berücksichtigt werden können. Durch diese günstige Eigenschaft von Ereigniszeitanalysen wird ein hoher Anteil des in den Daten enthaltenen Informationsgehalts genutzt, weshalb diese zusätzliche Operationalisierung in die Dossierauswertungen aufgenommen wurde. Eine spezielle Beachtung erfordert die Analyse der Zeit bis zum Eintreten eines Studienabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen, da hier der Studienabbruch bereits das Ereignis darstellt, welches im Fokus der Fragestellung steht. Folglich gehen die Fehlwerte, die auf Studienabbrüche zurückzuführen sind, nicht als zensierte Daten in die Berechnungen ein. Aus dieser Analyse resultiert also ein Ergebnis in Unabhängigkeit des überwiegenden Teils an Fehlwerten.

Die nachfolgende Übersicht zeigt die Anzahl an Patienten, die in die verschiedenen beschriebenen Analysen eingegangen sind.

Tabelle 4-7: Anzahl an Patienten in den verschiedenen Analysemethoden

	Secukinumab n (%)	**Fumarsäureester n (%)**	**Gesamt n (%)**
RAN			
N (% von RAN)	105 (100)	97 (100)	202 (100)
Studienabbruch (keine Dosis der Studienmedikation erhalten)	0 (0,00)	2 (2,06)	2 (0,99)
FAS			
N (% von RAN)	105 (100)	95 (97,94)	200 (99,01)
Studienabbruch (% von FAS)	6 (5,71)	52 (54,74)	58 (29,00)
Unerwünschtes Ereignis (% von FAS)	2 (1,90)	32 (33,68)	34 (17,00)
Studie regulär abgeschlossen (% von FAS)	99 (94,29)	43 (45,26)	142 (71,00)
Korrekte Anzahl Visiten trotz Studienabbruch (% von FAS)	0 (0,00)	5 (5,26)	5 (2,50)
SAF			
N (% von RAN)	105 (100)	95 (97,94)	200 (99,01)
SUB (NAPSI)			
N (% von RAN)	56 (53,33)	49 (50,52)	105 (51,98)
Multiple Imputation, LOCF- & Ereigniszeit-Analysen			
Studie regulär abgeschlossen (% von FAS)	99 (94,29)	43 (45,26)	142 (71,00)
Korrekte Anzahl Visiten trotz Studienabbruch (% von FAS)	0 (0,00)	5 (5,26)	5 (2,50)
PASI			
N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
NAPSI			
N (% von SUB)	56 (100)	49 (100)	105 (100)
DLQI			
N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
SF-36			
körperlicher Gesamtscore, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
psychischer Gesamtscore, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
körperliche Funktionsfähigkeit, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
körperliche Rollenfunktion, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
körperlicher Schmerz, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
allgemeine Gesundheitswahrnehmung, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
Vitalität, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
soziale Funktionsfähigkeit, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
emotionale Rollenfunktion, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)
psychisches Wohlbefinden, N (% von FAS)	105 (100)	95 (100)	200 (100)

As Observed Analyse			
Studie regulär abgeschlossen (% von FAS)	99 (94,29)	43 (45,26)	142 (71,00)
Korrekte Anzahl Visiten trotz Studienabbruch (% von FAS)	0 (0,00)	5 (5,26)	5 (2,50)
PASI			
N (% von FAS)	99 (94,29)	48 (50,53)	147 (73,50)
NAPSI			
N (% von SUB)	49 (87,50)	27 (55,10)	76 (72,38)
DLQI			
N (% von FAS)	99 (94,29)	48 (50,53)	147 (73,50)
SF-36			
körperlicher Gesamtscore, N (% von FAS)	87 (82,86)	41 (43,16)	128 (64,00)
psychischer Gesamtscore, N (% von FAS)	87 (82,86)	41 (43,16)	128 (64,00)
körperliche Funktionsfähigkeit, N (% von FAS)	94 (89,52)	46 (48,42)	140 (70,00)
körperliche Rollenfunktion, N (% von FAS)	98 (93,33)	46 (48,42)	144 (72,00)
körperlicher Schmerz, N (% von FAS)	98 (93,33)	46 (48,42)	144 (72,00)
allgemeine Gesundheitswahrnehmung, N (% von FAS)	93 (88,57)	45 (47,37)	138 (69,00)
Vitalität, N (% von FAS)	98 (93,33)	45 (47,37)	143 (71,50)
soziale Funktionsfähigkeit, N (% von FAS)	94 (89,52)	43 (45,26)	137 (68,50)
emotionale Rollenfunktion, N (% von FAS)	98 (93,33)	46 (48,42)	144 (72,00)
psychisches Wohlbefinden, N (% von FAS)	98 (93,33)	45 (47,37)	143 (71,50)
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-1-1, A-1-3, A-3-1-1, A-4-1-1, A-5-1-1, A-6-1-1, B-3-1-1, B-4-1-1, B-5-1-1, B-6-1-1, C-3-1-1, C-4-1-1, C-5-1-1, C-6-1-1 (7-9)			

Da die Methode der Multiplen Imputation für den Umgang mit fehlenden Werten im Bereich klinischer Studien bevorzugt empfohlen wird (40), wird diese bei der Beschreibung der Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1.2.2 zuerst dargestellt. Anschließend wird mit der As Observed Analyse die konservativste der Analysen beschrieben. Darauffolgend werden die jeweiligen Ereigniszeitanalysen präsentiert, die fehlende Werte als zensierte Daten berücksichtigen. Abschließend wird die LOCF-Analyse berichtet, in der die letzten beobachteten Werte fortgeschrieben werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da nur eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern vorliegt.

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da aufgrund der zuvor beschriebenen verschiedenen Analysemethoden keine weiteren Sensitivitätsanalysen erforderlich sind.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Anforderungen des G-BA wurden für das vorliegende Dossier alle Endpunkte in den folgenden Subgruppen analysiert und dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Krankheitsschwere (mittelschwer: PASI ≤ 20 und BSA ≤ 20 %; schwer: PASI > 20 oder BSA > 20 %)
- Studienzentrum (Studienzentrum 1 – Studienzentrum 33)

Die Subgruppenvariablen Altersklasse, Geschlecht und Krankheitsschwere sind im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppenmerkmale. Zusätzlich wurde im vorliegenden Dossier das Subgruppenmerkmal Studienzentrum zur Abschätzung von Zentrumseffekten aufgenommen.

Die für das Dossier angefertigten Subgruppenanalysen wurden für die FAS bzw. SAF-Population durchgeführt. Für binäre Variablen wurden Effektschätzer (OR/RR/RD/HR) und das zugehörige 95 %-KI sowie der dazugehörige p-Wert angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppen-variable erweitert. Ein p-Wert < 0,2 zeigt einen Hinweis auf Interaktion an, ein p-Wert < 0,05 einen Beleg. Die Detaildarstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen erfolgte bei Vorliegen eines Hinweises oder Belegs auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstests < 0,2) in Abschnitt 4.3.1.3.2. Alle weiteren durchgeführten Analysen werden in Modul 5 aufgeführt (7-9).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz aus der PRIME-Studie wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CAIN457A2102 (NCT00669916)	Nein	Ja	abgeschlossen	Einmalgabe + bis zu 26 Wochen	Secukinumab 3 mg Placebo
CAIN457A2103 (EudraCT: 2008-004417-94)	Nein	Ja	abgeschlossen	85 Tage	Secukinumab 150 mg s. c. Secukinumab 1 mg i. v.
CAIN457A2204 (NCT00770965)	Ja	Ja	abgeschlossen	Einmalgabe + 32 Tage Nach-beobachtung	Secukinumab 0,3 mg Secukinumab 1,0 mg Secukinumab 3,0 mg Placebo
CAIN457A2211 (NCT00941031)	Ja	Ja	abgeschlossen	12 Wochen + 12 Wochen open-label	Secukinumab 150 mg Placebo
CAIN457A2211E1 (NCT01132612)	Ja	Ja	laufend	81 Wochen + bis zu 157 Wochen Verlängerung	Secukinumab 150 mg Placebo
CAIN457A2212 (NCT00805480)	Ja	Ja	abgeschlossen	30 Tage + bis zu 56 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 1x 3 mg Secukinumab 1x10 mg Secukinumab 3x 10 mg Placebo
CAIN457A2220 (NCT01071224)	Ja	Ja	abgeschlossen	12 Wochen + bis zu 37 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 75 mg Secukinumab 25 mg Placebo
CAIN457A2221	Nein	Ja	abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)	12 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2223 (NCT01537432)	Ja	Ja	abgeschlossen	52 Wochen + 12 Wochen Nach-beobachtung	Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2225 (NCT01539213)	Nein	Ja	abgeschlossen	52 Wochen	Secukinumab 300 mg
CAIN457A2302 (NCT01365455)	Ja	Ja	abgeschlossen	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2302E1 (NCT01544595)	Ja	Ja	laufend	bis zu 2 Jahren	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457A2303 (NCT01358578)	Ja	Ja	abgeschlossen	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Etanercept 50 mg Placebo

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CAIN457A2303E1 (NCT01544595)	Nein	Ja	abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457A2304 (NCT01412944)	Ja	Ja	abgeschlossen	60 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 150 mg nur bei Schub[a] Secukinumab 300 mg Secukinumab 300 mg nur bei Schub[a]
CAIN457A2304E1 (NCT01640951)	Ja	Ja	laufend	bis zu 2 Jahren	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457A2307 (NCT01412944)	Ja	Ja	abgeschlossen	48 Wochen	Secukinumab 150 mg s. c. Secukinumab 10 mg/kg i. v.
CAIN457A2308 (NCT01555125)	Ja	Ja	laufend	12 Wochen + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 24 + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 208	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2309 (NCT01636687)	Ja	Ja	laufend	24 Wochen + erweiterte Behandlungsphase bis Woche 208 + Nachbeobachtung bis Woche 216	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2312 (NCT01806597)	Ja	Ja	laufend	16 Wochen + 80 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2313 (NCT01807240)	Ja	Ja	laufend	16 Wochen + 80 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2314 (NCT01900782)	Nein	Ja	abgebrochen (keine Patienten eingeschlossen)	24 Wochen + 8 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Etanercept Placebo
CAIN457A2317 (NCT02074982)	Ja	Ja	laufend	52 Wochen + 52 Wochen Extension	Secukinumab 300 mg Ustekinumab 45 mg oder 90 mg je nach Gewicht
CAIN457ADE02 (EudraCT: 2013-002266-40)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457ADE03 (NCT02362789)	Nein	Ja	abgeschlossen	52 Wochen	Secukinumab 300 mg Placebo

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CAIN457ADE06 (EudraCT: 2014-005258-20)	Nein	Ja	abgeschlossen	24 Wochen	Secukinumab 300 mg Fumaderm®
CAIN457AGB01 (NCT01961609)	Nein	Ja	laufend	24 Wochen	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg
CAIN457ACA03	Nein	Ja	geplant	52 Wochen (davon 16 Wochen verblindet)	Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457ADE03T	Nein	Ja	geplant	52 Wochen	Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457AUS07	Nein	Ja	geplant	52 Wochen	Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2318	Nein	Ja	geplant	52 Wochen + 8 Wochen Nachbeobachtung	Secukinumab 150 mg Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457A2322 (Eudra CT: 2015-002423-26)	Ja	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 300mg Standardtherapie mit Schmalband-UVB-Phototherapie
CAIN457A2323 (NCT02748863)	Ja	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 300mg Placebo
CAIN457A2324	Nein	Ja	geplant	16 Wochen und 1 Jahr Nach-beobachtung	Secukinumab 300mg Secukinumab 450mg Fertigspritzen
CAIN457A2326 (NCT02826603)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 300mg Ustekinumab 45mg/90 mg
CAIN457AUS01 (NCT02267135)	Nein	Ja	abgeschlossen	12 Wochen	Secukinumab 300 mg Placebo
CAIN457AUS02 (NCT02594098)	Nein	Ja	laufend	52 Wochen	Secukinumab 300 mg Placebo
a: Aktive Behandlung wurde nur gegeben, wenn ein Krankheitsschub auftrat. Ansonsten wurde mit Placebo behandelt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-8) ist der 08. Dezember 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CAIN457A2102	andere Intervention (Secukinumab-Einmalgabe)
CAIN457A2103	andere Vergleichstherapie (Secukinumab i. v.)
CAIN457A2204	andere Intervention (Secukinumab-Einmalgabe)
CAIN457A2211	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2211E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2212	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2220	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2221	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2223	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2225	andere Vergleichstherapie (es gibt keine Vergleichstherapie)
CAIN457A2302	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2302E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2303	andere Vergleichstherapie (Etanercept)
CAIN457A2303E1	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2304	andere Vergleichstherapie (Secukinumab nur bei Schub)
CAIN457A2304E1	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2307	andere Vergleichstherapie (Secukinumab i. v.)
CAIN457A2308	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2309	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457A2312	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2313	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2314	abgebrochene Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2317	andere Vergleichstherapie (Ustekinumab)
CAIN457ADE02	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457ADE03	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457AGB01	andere Vergleichstherapie (nur Dosisvergleich)
CAIN457ACA03	geplante Studie ohne Ergebnisse
CAIN457ADE03T	geplante Studie ohne Ergebnisse
CAIN457AUS07	geplante Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2318	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CAIN457A2322	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2323	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457A2324	andere Vergleichstherapie (Secukinumab 450 mg Fertigspritzen)
CAIN457A2326	laufende Studie ohne Ergebnisse
CAIN457AUS01	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457AUS02	andere Vergleichstherapie (Placebo)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

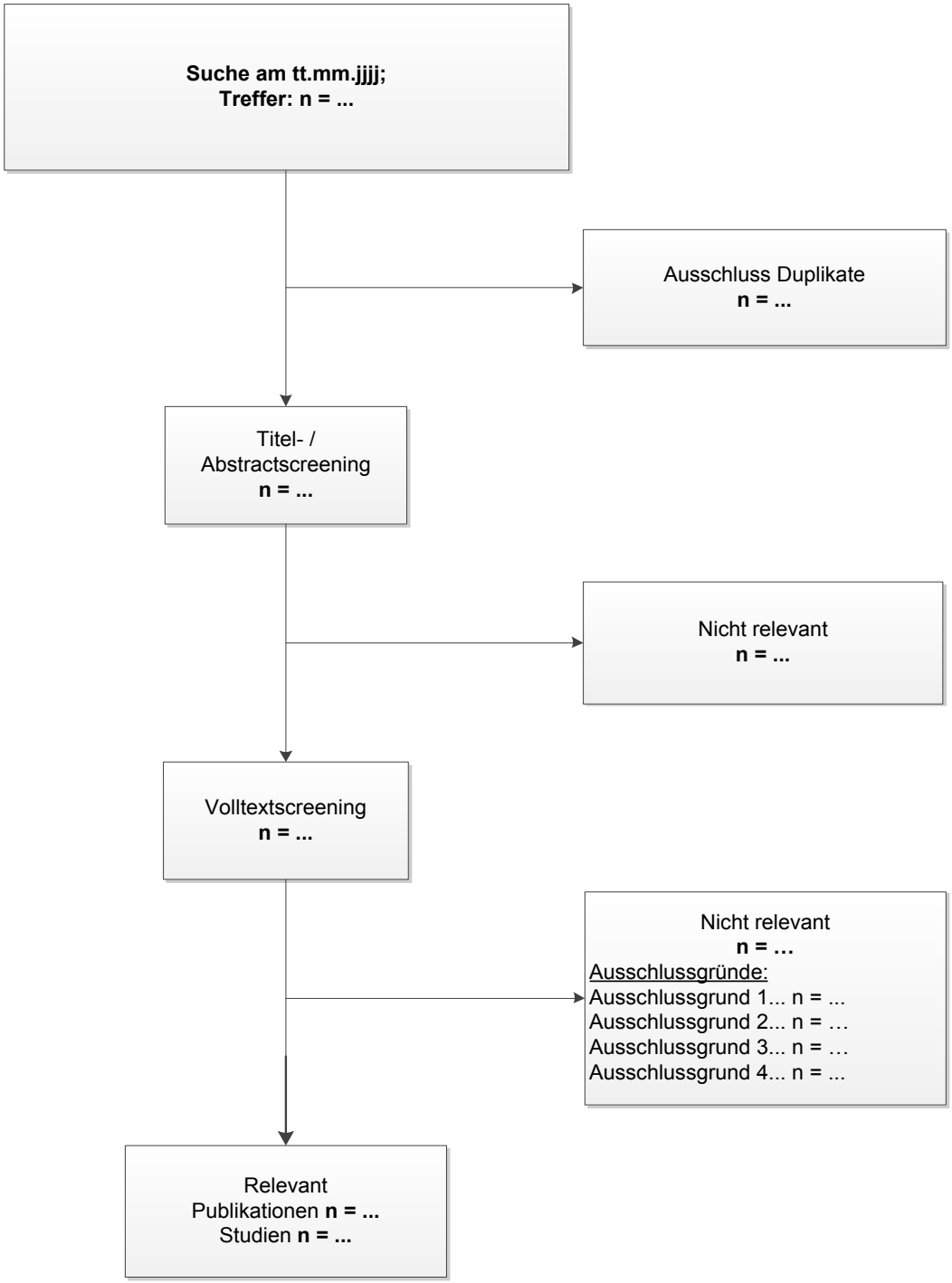


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliografischen Literaturrecherche am 07. Dezember 2016 wurden insgesamt 1.241 Treffer identifiziert, davon 228 in der Datenbank MEDLINE, 768 in EMBASE und 245 im COCHRANE Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Duplikate verblieben für die Erstselektion 882 Treffer. In Übereinstimmung beider Reviewer wurden nach der Durchsicht von Titel und Abstract 829 Literaturstellen ausgeschlossen. Bei

den verbleibenden 60 Literaturstellen wurden nach Sichtung der Volltexte alle ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Folglich wurde von beiden Reviewern keine der Literaturstellen für die Beantwortung der Fragestellung als relevant erachtet.

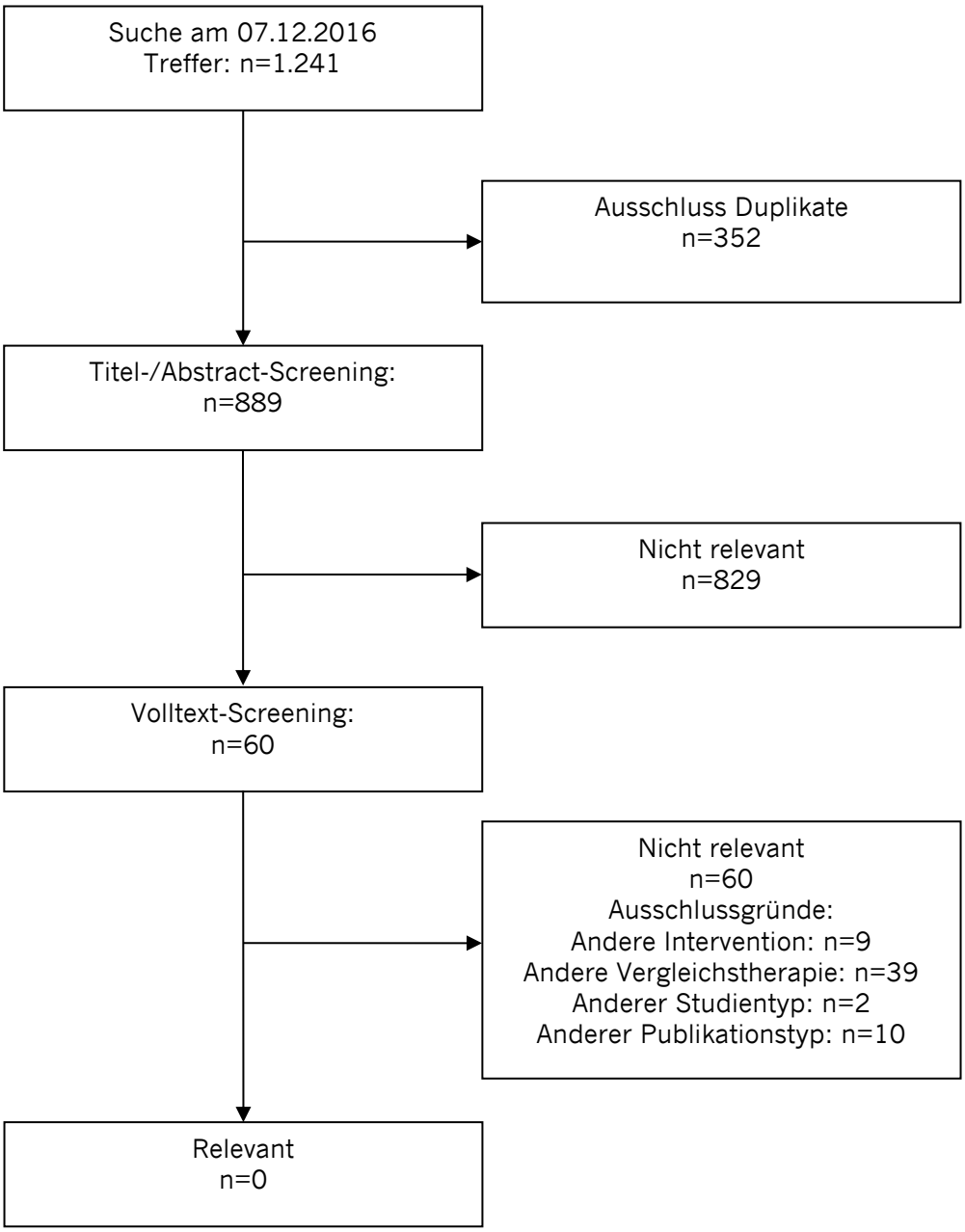


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 07.12.2016 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Secukinumab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CAIN457ADE06	clinicaltrials.gov NCT02474082 (41); ICTRP EUCTR2014-005258-20 (42) ; PharmNet.Bund 2014-005258-20 (43); EU CTR 2014-005258-20 (44)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. (Es werden keine Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse in den jeweiligen Studienregistern gelistet.)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-10 ist der 16. Dezember 2016.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CAIN457ADE06	nein	ja	nein	ja (45)	Ja clinicaltrials.gov NCT02474082 (41); ICTRP EUCTR2014-005258-20 (42); PharmNet.Bund 2014-005258-20 (43); EU CTR 2014-005258-20 (44)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CAIN457 ADE06	RCT, offen*	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	Secukinumab 300 mg [2x 150 mg] (n=105) Fumarsäureester Entsprechend des Titrationsschemas in Tabelle 4-13 (n= 97)	Screening-Phase: 1-4 Wochen Behandlung-Phase: 24 Wochen	Deutschland (33 Studienzentren) 15.04.2015 – 13.06.2016	Primärer Endpunkt: PASI 75 Response zu W24 Sekundäre Endpunkte: PASI 50 Responder PASI 75 Responder PASI 90 Responder PASI 100 Responder Zeit bis zum Erreichen von PASI 50 Response Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 Response Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 Response Zeit bis zum Erreichen von PASI 100 Response NAPSI 50 Responder NAPSI 75 Responder NAPSI 90 Responder NAPSI 100 Responder Zeit bis zum Erreichen von NAPSI 50 Response Zeit bis zum Erreichen von NAPSI 75 Response Zeit bis zum Erreichen von

	NAPSI 90 Response Zeit bis zum Erreichen von NAPSI 100 Response DLQI Score DLQI 0/1 Responder SF-36 Score SF-36 Response Unerwünschte Ereignisse
* Verblindete Endpunkterhebung für die Endpunkte PASI und NAPSI	

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Secukinumab 300 mg	Fumarsäureester
CAIN457ADE06	Secukinumab 300 mg [2 x 150 mg subkutane Injektionen] In den Wochen 0,1,2,3,4,8,12,16,20 Follow-ups bis Woche 24	Tägliche Dosis entsprechend des Titrationsschemas: Woche 0: 1 Tablette Fumaderm® INITIAL abends Woche 1: je 1 Tablette Fumaderm® INITIAL morgens, abends Woche 2: je 1 Tablette Fumaderm® INITIAL morgens, mittags, abends (bis die letzte Tablette eines 40-Tabletten-Blisters konsumiert wurde) Woche 2-3: 1 Tablette Fumaderm® abends Woche 4: je 1 Tablette Fumaderm® morgens, abends Woche 5: je 1 Tablette Fumaderm® morgens, mittags, abends Woche 6: je 1 Tablette Fumaderm® morgens, mittags und 2 Tabletten Fumaderm® abends Woche 7: 2 Tabletten Fumaderm® morgens, 1 Tablette Fumaderm® mittags, 2 Tabletten Fumaderm® abends Woche 8-24: je 2 Tabletten Fumaderm® morgens, mittags, abends

Erlaubte Dosisanpassungen und Einnahmeunterbrechungen der Studienmedikation

Das therapeutische Ziel der PRIME-Studie wurde in Anlehnung an die deutsche Leitlinie und den Europäischen Konsensus folgendermaßen definiert (46): mittlere Veränderung des PASI Scores im Vergleich zum Studienbeginn von ≥ 75% oder, falls dies nicht zu erreichen ist, mittlere Veränderung des PASI Scores im Vergleich zum Studienbeginn von ≥ 50 % und ein DLQI Score von ≤ 5. Eine zielführende Dosis beschreibt die Dosis der Studienmedikation, unter der der Patient das definierte Therapieziel erreicht (47).

Einnahmeunterbrechungen der Studienmedikation sind in beiden Behandlungsarmen nicht erlaubt. Zudem ist eine Dosisanpassung bei der Einnahme von Secukinumab nicht erlaubt. Für Fumarsäureester sind dagegen folgende Dosisanpassungen möglich (47):

Dosiserhöhung

Falls aus einem der folgenden Gründe eine Dosiserhöhung notwendig ist, wird die Dosis in wöchentlichen Schritten von einer Tablette pro Tag erhöht bis das Ziel der Dosiserhöhung erreicht ist, eine Ausdünnung der Studienmedikation erforderlich ist oder die Maximaldosis von zwei Tabletten Fumaderm® morgens, mittags und abends erreicht ist (abhängig davon welche der drei Gegebenheiten früher eintritt). Dosiserhöhungen werden unter Befolgung des Dosierungsschemas durchgeführt. Gründe für eine Dosiserhöhung können sein:

- Zur Erreichung des Therapieziels bei Patienten, die zu einer Behandlung mit Fumarsäureestern randomisiert wurden. Der Fokus sollte hier insbesondere auf einer mittleren Veränderung des PASI Scores im Vergleich zum Studienbeginn von ≥ 75% gelegt werden. Falls dieses Therapieziel nicht erreicht werden kann, obliegt es dem Prüfarzt das Therapieziel als eine mittlere Veränderung des PASI Scores im Vergleich zum Studienbeginn von ≥ 50 % und ein DLQI Score von ≤ 5 zu definieren.

- Die Dosis von Patienten, bei denen eine Ausdünnung der Studienmedikation durchgeführt wurde und die das Therapieziel nicht erreichen, kann erhöht werden, falls diese Patienten keine der Kriterien für eine verpflichtende Dosisausdünnung erfüllen und der Prüfarzt den Vorteil einer Dosiserhöhung höher einschätzt als das Risiko einer Verschlimmerung oder eines erneuten Eintretens der für die vormalige Dosisausdünnung verantwortlichen Bedingungen.

- Bei Patienten, die das Therapieziel bereits erreicht haben, obliegt es dem Prüfarzt eine weitere Dosiserhöhung durchzuführen, falls der Vorteil einer Dosiserhöhung höher einzuschätzen ist als das Risikopotenzial für unerwünschte Ereignisse. Dies entspricht der Forderung des G-BA nach einem dosisfairem Vergleich „unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich)“ (48).

Dosisausdünnung

Falls aus einem der folgenden Gründe eine Dosisausdünnung notwendig ist, wird die Dosis in wöchentlichen Schritten von einer Tablette pro Tag reduziert bis das Ziel der Dosisausdünnung und die spezifische relative Dosisreduktion erreicht ist. Die Dosisausdünnung erfolgt in Anlehnung an das Dosierungsschema in reversibler Durchführung. Die Entscheidung für eine schnellere Dosisreduktion obliegt dem Prüfarzt unter Abwägung des Schweregrades und der Bedeutung von unerwünschten Ereignissen (47).

Verpflichtende Dosisausdünnungen: Bei Patienten, die eine Reduktion der Lymphozytenzahl auf < 700/µl erfahren, muss die Dosis in einem Schritt um 50 % ausgedünnt werden. Das Ziel dieser Ausdünnung ist, eine Lymphozytenzahl von > 700/µl zu erreichen.

Optionale Dosisausdünnung: Es obliegt dem Prüfarzt aus einem der folgenden Gründen die Dosis der Studienmedikation auszudünnen. Falls Beweggründe für eine optionale Dosisausdünnung und eine Beibehaltung oder Erhöhung der Dosis vorliegen, muss die

Entscheidung unter Abwägung des Verhältnisses von Vorteil und Risiko individuell für den Patienten abgewogen werden.

- Bei Patienten, die das Therapieziel erreicht haben, sollte die Dosis mit dem Ziel, eine möglichst geringe Dosis der Studienmedikation, unter der der Patient das definierte Therapieziel weiterhin noch erzielt, zu erreichen, ausgedünnt werden. Als Alternative kann der Prüfarzt eine weitere Dosiserhöhung oder ein Unterlassen der Dosisausdünnung anordnen, falls der Vorteil höher einzuschätzen ist als das Risikopotenzial für unerwünschte Ereignisse. Wie bereits oben erläutert, entspricht dies den Vorgaben des G-BA (48).

- Bei Patienten, die fortbestehende intolerable gastrointestinale Symptome (z.B. Auftreten von Durchfall, Krämpfen im oberen Abdomen) aufweisen, kann die Dosis mit dem Ziel einer Linderung der Symptome ausgedünnt werden.

- Bei Patienten, die fortbestehende Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel aufweisen, kann die Dosis mit dem Ziel einer Linderung der Symptome ausgedünnt werden.

- Bei Patienten, deren renale Funktion durch die Behandlung beeinflusst wird.

Die Behandlung mit Fumarsäureestern muss bei Patienten mit einer Erhöhung des Serumkreatinins > 1xULN abgebrochen werden, außer der Prüfarzt schätzt diese Erhöhung als klinisch irrelevant ein.

Die durchschnittliche Fumarsäureester-Dosis lag zu Studienende bei 3,3 (SD: 2,23) Tabletten pro Tag (Zusatzanalysen, Tabelle A-1-6 (7)).

Die beiden betrachteten Behandlungsgruppen wiesen zu Studienbeginn vergleichbare demografische Merkmale auf.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografie

CAIN457ADE06	**N**	**Alter (Jahre) (MW ± SD)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Gewicht (kg) (MW ± SD)**
FAS/SAF				
Secukinumab	105	43,2 ± 14,20	38,1 / 61,9	89,9 ± 20,74
Fumarsäureester	95	42,6 ± 13,15	37,9 / 62,1	90,3 ± 23,77
Gesamt	200	42,9 ± 13,68	38,0 / 62,0	90,1 ± 22,18
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-1-1 (7)				

Das Alter der Patienten in der PRIME-Studie liegt im Mittel bei 43 Jahren. In die Studie wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen, wobei der Frauenanteil bei 38 % liegt. Das Durchschnittsgewicht der Patienten beträgt in beiden Behandlungsgruppen 90 kg.

Die beiden betrachteten Behandlungsgruppen wiesen zu Studienbeginn eine vergleichbare Anamnese auf.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Anamnese

CAIN457ADE06	N	Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre) (MW ± SD)	Bekannte Psoriasis-Arthritis n (%)	Vorherige topische Medikation n (%)
FAS/SAF				
Secukinumab	105	16,2 ± 12,66	4 (3,8)	105 (100,0)
Fumarsäureester	95	16,6 ± 13,17	8 (8,4)	95 (100,0)
Gesamt	200	16,4 ± 12,88	12 (6,0)	200 (100,0)
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-1-2 (7)				

So betrug die Zeit seit der ersten Diagnose in beiden Behandlungsarmen im Mittel 16 Jahre. Eine bekannte Psoriasis-Arthritis wiesen 4 Patienten (3,8 %) im Secukinumab-Arm auf sowie 8 Patienten (8,4 %) im Fumarsäureester-Arm. In beiden Behandlungsarmen wurden jeweils alle Patienten (100 %) mit einer vorherigen topischen Therapie behandelt. Dabei wurde in der PRIME-Studie dokumentiert, dass ein unzureichendes Ansprechen, eine Intoleranz oder eine Kontraindikation gegen die topische Therapie vorlag (47).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der PRIME-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, open-label Studie im Parallelgruppendesign mit verblindeter Endpunkterhebung für PASI und NAPSI. Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureester auf Basis des primären Endpunkts PASI 75 Response zu Woche 24 zu zeigen (47). Fumarsäureester stellen das in Deutschland am häufigsten angewendete konventionelle Systemtherapeutikum dar, dessen Anwendungsgebiet unter den vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien dem Anwendungsgebiet von Secukinumab am ähnlichsten ist.

In die PRIME-Studie wurden erwachsene Frauen und Männer mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, eingeschlossen.

Patienten, die dagegen bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden oder die bekannte Kontraindikationen gegen systemische Therapien aufweisen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose der chronischen Plaque-Psoriasis musste mindestens sechs Monate vor der Randomisierung gestellt worden sein. Zum Zeitpunkt der Randomisierung musste eine mittelschwere bis schwere Erkrankung vorliegen, die durch das gleichzeitige Vorliegen der folgenden Kriterien gekennzeichnet war (47):

- PASI Score > 10
- BSA > 10 %
- DLQI > 10

Zudem musste ein inadäquates Ansprechen, eine Intoleranz oder eine Kontraindikation gegen topische Therapien vorliegen (47).

Die Studie bestand aus zwei Phasen, der Screening-Phase und der Behandlungsphase. Während der Screening-Phase (1 bis 4 Wochen) wurde die Eignung des Patienten für die Studie bestätigt. Anschließend wurden geeignete Patienten im Verhältnis 1:1 in die zwei Interventionsarme Secukinumab oder Fumarsäureester randomisiert und in die Behandlungsphase (24 Wochen) eingeschlossen (47). Die Behandlung erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation. Da diese unterschiedliche Vorgehensweisen zur Dosisauftitration, Dosisanpassung bei Unverträglichkeit, sowie unterschiedliche Therapieabbruchregeln vorgaben, konnte keine Verblindung der Prüfer und Patienten vorgenommen werden. Um dennoch eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse bestmöglich zu reduzieren, wurden der PASI und NAPSI von verblindeten Untersuchern erhoben, die ansonsten keine weiteren Funktionen in der Studie erfüllten und keinen Zugang zu den Patientenunterlagen hatten. Die Prüfer, Patienten sowie das sonstige Studienpersonal am Zentrum wurden angehalten, jegliche studienbezogene Kommunikation mit den verblindeten Untersuchern auf das administrativ Notwendigste zu beschränken und explizit die Identität der Therapie weder direkt noch indirekt zu kommunizieren.

In der Behandlungsphase erhielten Patienten im Secukinumab-Arm 300 mg subkutan injiziertes Secukinumab zu den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 20 und wurden bis Woche 24 weiterbeobachtet. Patienten im Fumarsäureester-Arm erhielten tägliche Dosen entsprechend des Titrationsschemas von Fumarsäureestern gemäß Fachinformation (12, 47). Die Studiendauer betrug insgesamt 24 Wochen.

Neben dem primären Endpunkt PASI 75 Response wurden in der PRIME-Studie die folgenden sekundären Endpunkte erhoben:

- PASI 50/90/100 Response
- BSA

- IGA mod 2011 und IGA mod 2011 0/1-Response
- DLQI und DLQI 0/1 Response
- SF-36 Response
- NAPSI 50/75/90/100 Response

Zudem wurde die Verträglichkeit der beiden Interventionen anhand von unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die im Verlauf der Studie auftraten, untersucht.

Die PRIME-Studie wurde insbesondere für die frühe Nutzenbewertung durchgeführt, um schnellstmöglich direkt vergleichende Evidenz für die vom G-BA definierte Subpopulation A zu generieren. Die Subpopulation A umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, abzüglich der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Subpopulation B).

Für die Subpopulation B liegt bereits direkt vergleichende Evidenz im Rahmen der CLEAR-Studie (CAIN457A2317) vor. Der Zusatznutzen für diese Subpopulation wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab (Stelara®) bereits in einem vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) durch den G-BA festgestellt. Für Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung zeigt sich demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab (1).

Die PRIME-Studie wurde ausschließlich in deutschen Zentren durchgeführt und bildet daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität gänzlich ab. Die Behandlung der Psoriasis sowie der Begleiterkrankungen entspricht den Empfehlungen der deutschen Leitlinie (22, 47). Die Dosierung der beiden Interventionen Secukinumab und Fumarsäureester stimmt mit der jeweiligen Fachinformation überein (11, 12, 47).

Folglich sind die Ergebnisse der PRIME-Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CAIN457							
ADE06	ja	ja	nein	nein*	ja	nein	niedrig
* Verblindete Endpunkterhebung für PASI und NAPSI							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der PRIME-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Studie im Parallelgruppendesign mit verblindeter Endpunkterhebung für PASI und NAPSI.

Die Randomisierungsliste wurde von einem validierten System erstellt, das automatisch eine zufällige Zuweisung auf einen der beiden Behandlungsarme unter Berücksichtigung des vordefinierten Verhältnisses vornahm. Eingeschlossene Patienten wurden unter Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltete, in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Zuteilung des Patienten erfolgte zur niedrigsten verfügbaren Randomisierungsnummer vor Öffnung der zugehörigen Behandlungszuweisung. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor, da alle relevanten Endpunkte der Studie berichtet werden. Die durch dieses Vorgehen sichergestellte, adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die vorliegende ergebnisunabhängige Berichterstattung unterstreichen die hohe methodische Qualität der erhobenen Daten.

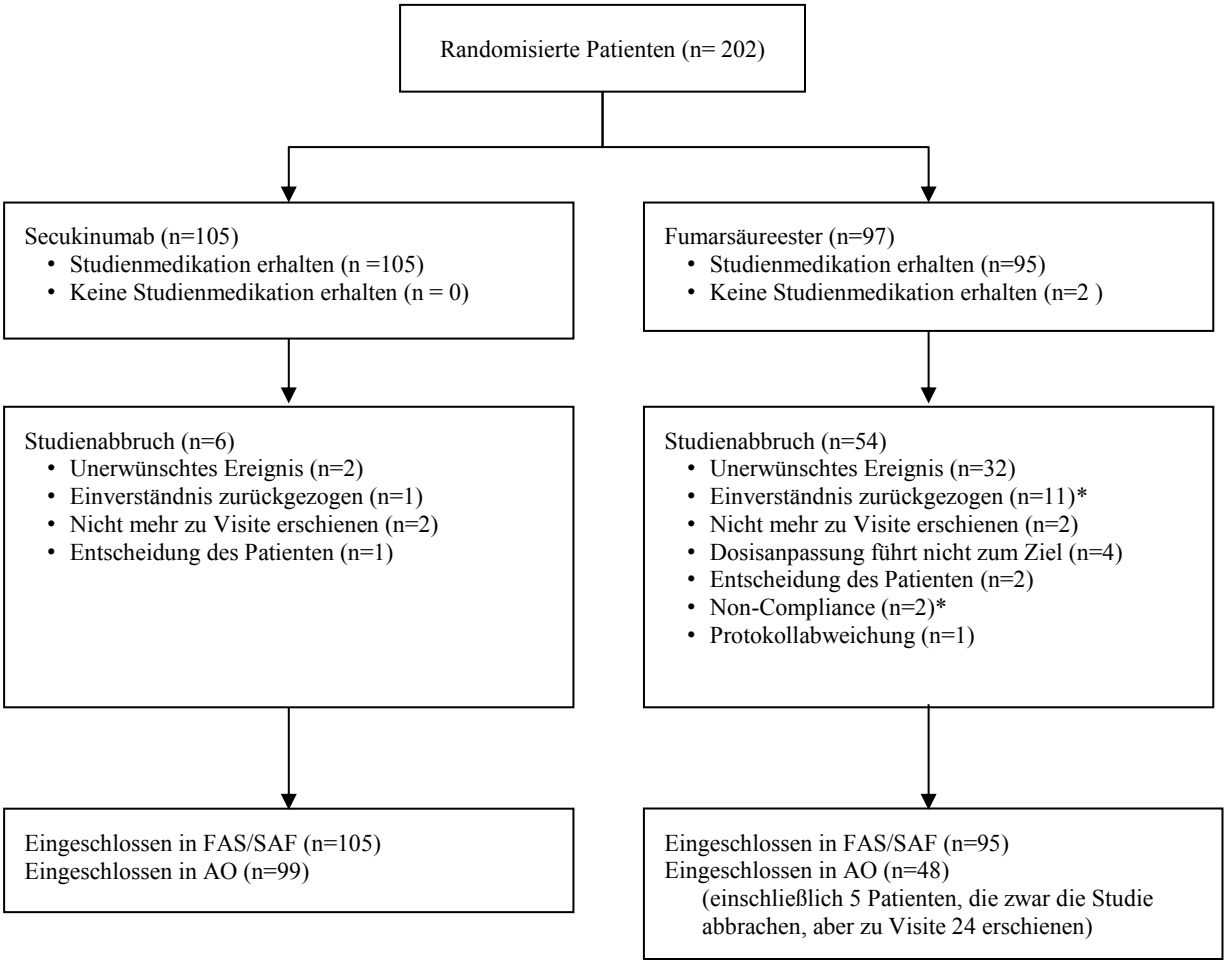
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zugunsten der Prüfmedikation Secukinumab wird in der PRIME-Studie folglich als niedrig eingeschätzt. Zu dieser Einschätzung gelangt man auch unter Berücksichtigung des Open-Label-Studiendesigns der PRIME-Studie hinsichtlich Patienten und behandelnden Prüfarzten.

Die PRIME-Studie wurde unverblindet für Patient und behandelnden Prüfarzt durchgeführt, da eine Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Regeln zur Dosisauftitration, zu Dosisanpassungen und zu Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen gemäß der Fachinformationen von Secukinumab und Fumarsäureestern unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen nicht umsetzbar war. Um diese therapiespezifischen Regelungen gemäß Fachinformation einhalten zu können, war es erforderlich, dass dem behandelnden Prüfarzt die Gruppenzuweisung bekannt war. Außerdem wäre eine Entblindung der Prüfärzte aufgrund der für Fumarsäureester typischen Nebenwirkungen zu erwarten gewesen. Es besteht folglich die Möglichkeit, dass durch dieses Wissen und damit verknüpfte vorgefertigte Meinungen

und Erwartungen das Verhalten der Prüfärzte bezüglich der Behandlung, bewusst oder unbewusst, beeinflusst wurde (Performance Bias).

Faktisch ist dieses Verzerrungspotenzial in klinischen Studien jedoch durch Vorgaben im Studienprotokoll und der Fachinformation der jeweils angewandten Studienmedikation beschränkt. Eine mangelnde Verblindung von Patient und behandelnden Prüfarzt führt deshalb nicht per se zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sondern ist zusätzlich von der Art der Endpunkterhebung abhängig. Diese Einschätzung wurde in verschiedenen abgeschlossenen Verfahren bereits durch das IQWiG bestätigt (49). Zentraler Aspekt bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der PRIME-Studie ist, dass die Morbiditätsendpunkte PASI und NAPSI verblindet und somit objektiv erhoben wurden.

Als zusätzlicher Aspekt ist bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene die unterschiedliche Anzahl an Studienabbrechern zu berücksichtigen. Im Studienverlauf haben 60 Patienten (29,7 % aller randomisierten Patienten) die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Von diesen 60 Patienten brachen 6 Patienten unter Secukinumab (5,7 % der randomisierten Patienten unter Secukinumab) und 54 Patienten unter Fumarsäureestern (55,7 % der randomisierten Patienten unter Fumarsäureestern) die Studie ab. Somit blieben Patienten unter Secukinumab im Durchschnitt 165 Tage in der Studie, für Patienten unter Fumarsäureestern betrug die mittlere Studiendauer 113 Tage (7). Diese selektiven vorzeitigen Studienabbrüche können eine systematische Verzerrung der Analyseergebnisse verursachen (Attrition Bias). Abbildung 3 gibt einen Überblick über den Verlauf der Patienten in der PRIME-Studie.



*einschließlich eines Patienten, der keine Studienmedikation erhalten hat

Abbildung 3: Flussdiagramm der Patienten in der PRIME-Studie

Zur Einordnung der Abbruchrate im Fumarsäureester-Behandlungsarm der PRIME-Studie in den historischen Kontext der bisher durchgeführten RCTs mit Fumarsäureestern bei Psoriasis wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Dokumentation der Recherche befindet sich in 0. Unter den sechs relevanten Treffern fanden sich zwei Publikationen zu RCTs (50, 51) sowie vier Review-Artikel zu RCTs mit Fumarsäureestern (52-55). Über die Review-Artikel wurden weitere fünf relevante RCTs identifiziert (Tabelle 4-17), diese sind zusätzlich zu den beiden über die Recherche identifizierten RCTs in Tabelle 4-18 aufgeführt.

Tabelle 4-17: Über Reviews identifizierte RCT

Identifizierte RCTs / **Review**	Nieboer et al., 1990 (56)	Nugteren-Huying et al., 1990 (57)	Altmeyer et al., 1994 (58)	Gollnick et al., 2002 (59)	Fallah Arani et al., 2011 (60)
Atwan et al., 2016 (52)		X	X		X
Balak et al., 2016 (53)	X	X	X	X	X
Smith et al., 2016 ((55)		X	X		
Balak et al. 2015 (54)	X	X	X	X	X

Die als relevant identifizierten RCTs ergaben Studienabbruchraten in folgender Größenordnung: Bereits in frühen RCTs mit kleinen Fallzahlen finden sich Studienabbruchraten bis zu 35 % während einer 16-wöchigen Behandlung mit Fumarsäureestern (56, 57). In einer ebenfalls 16-wöchigen randomisierten placebokontrollierten Studie aus Deutschland mit 100 Patienten brachen 39 % der Patienten im Fumarsäureester-Arm die Studie ab (58). Neuere RCTs mit 12- bis 16-wöchiger Behandlung wiesen größtenteils ähnlich hohe Abbruchraten auf (53). Eine vor Kurzem erschienene Publikation von Mrowietz et al. (51) bestätigt die historischen Befunde. In dieser internationalen randomisierten placebo- und aktivkontrollierten Studie mit 699 behandelten Patienten zeigte sich innerhalb von 16 Wochen Behandlung ebenfalls eine rund 39 %ige Studienabbruchrate unter Fumarsäureestern. Der jeweils häufigste Grund für einen Studienabbruch war das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Fumarsäureestern. Tabelle 4-18 gibt einen Überblick über die Abbruchraten und Studiendauer der als relevant identifizierten RCTs (modifiziert nach Balak et al. 2016) (53).

Tabelle 4-18: Überblick der Abbruchraten unter Fumarsäureestern (modifiziert nach Balak et al. 2016) (53).

Studie	Patienten mit Fumarsäureestern (N)	Studiendauer (Wochen)	Abbruchrate unter Fumarsäureestern (%)[a]
Nieboer et al., 1990 (56)	45	16	18-35
Nugteren-Huying et al., 1990 (57)	39	16	8-32
Altmeyer et al., 1994 (58)	49	16	39
Gollnick et al., 2002 (59)	66	13	30
Fallah Arani et al., 2011 (60)	26	16	31
Balak et al., 2015 (50)	25	12	32
Mrowietz et al., 2016 (51)	273	16	39
a: Bei mehreren Behandlungsarmen mit Fumarsäureestern wird jeweils die Spanne der Abbruchraten angegeben			

Keine der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Studien berichtete Daten, die über eine Behandlungsdauer von 16 Wochen hinausgingen. Die zur Bewertung vorliegende PRIME-Studie war, um Langzeitdaten präsentieren zu können, auf 24 Wochen ausgelegt. Eine längere Laufzeit geht mit höheren Abbruchraten einher: Nach 24 Wochen brachen in der PRIME-Studie 56 % der mit Fumarsäureestern behandelten Patienten die Studie ab. Betrachtet man die relative Anzahl der Studienabbrecher nach 16 Wochen, zeigt sich in der PRIME-Studie mit 38 % eine Abbruchrate, die nicht höher ist als in den historischen und aktuellen RCTs, die Fumarsäureester in der Indikation Psoriasis untersuchen (7-9, 61). Dieser Vergleich zeigt einen Zusammenhang von Studienabbrüchen mit Arzneimittel-immanenten Nebenwirkungen unabhängig von der PRIME-Studie auf.

Der überwiegende Teil der Fehlwerte in der PRIME-Studie ist auf Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zurückzuführen. Zudem besteht ein Ungleichgewicht der Fehlwerte zwischen den Studienarmen, sodass von einer Abhängigkeit des Auftretens der Studienabbrüche von der Studienmedikation auszugehen ist. Ein überwiegender Anteil an Studienabbrechern wird durch die hohe Rate an unerwünschten Ereignissen im Studienarm unter Fumarsäureester verursacht (vgl.: Abbildung 3). Dies wird durch den Vergleich der Abbruchraten unter Fumarsäureestern in historischen und aktuellen Studien, wie oben dargelegt, bestätigt. Es ist anzunehmen, dass diese Patienten auch in der Versorgungsrealität keine Response erreicht bzw. aufrechterhalten hätten, da sie entweder aufgrund mangelnder Verträglichkeit der Therapie nicht lange genug, d.h. bis zum Eintreten der Response, mit Fumarsäureestern behandelt hätten werden können, oder weil sie eine erreichte Response wieder verloren hätten, wenn Fumarsäureester wegen Unverträglichkeit abgesetzt worden wäre. Sehr wahrscheinlich ist daher, dass bei Nichtberücksichtigung von selektiven Studienabbrüchen in der Analyse des Studienarms unter Fumarsäureestern tatsächlich eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten dieses Studienarms vorliegt. Im Vergleich gegen Fumarsäureester werden Effekte von Secukinumab in As Observed Analysen also

unterschätzt. Bei Berücksichtigung fehlender Werte und unter der Annahme, dass keine weitere Besserung eintreten kann, da Fumarsäureester nicht weiter verabreicht werden können, wird der in der Versorgungsrealität zu erwartende Effekt nicht verzerrt. Daher können LOCF-Analysen die Ergebnisse unverzerrt abbilden. Um die Belastbarkeit der Studienergebnisse gegenüber Studienabbrüchen zu bestätigen, wurden, wie mit dem G-BA in einer Beratung abgestimmt, verschiedene Imputationsmethoden angewandt (siehe Abschnitt 4.2.5.2), darunter auch As Observed und LOCF. Vervollständigt werden die angewandten Imputationsmethoden durch eine Multiple Imputation. Die Analyse nach multipler Imputation ist unverzerrt unter der hypothetischen Annahme, dass alle Studienabbrecher weiter die Studienmedikation bekommen hätten können. Wenn Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unabhängig von der Imputationsmethode sowohl in LOCF Analysen als auch in As Observed Analysen gezeigt werden können, liegt eine hohe Belastbarkeit der Ergebnisse bezüglich Studienabbrüche und damit ein hierdurch unverändert niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

In der zusammenfassenden Bewertung ist ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene zugunsten der Prüfmedikation Secukinumab unwahrscheinlich. Potenziell die Studienergebnisse verzerrende Aspekte sind zwar gegeben, stellen aber entweder keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung von Behandler und Patient) oder wirken sich eher zuungunsten der Prüfmedikation aus (hoher Studienabbruch unter Fumarsäureestern). Verschiedene Imputations- und Analysemethoden stellen die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf die verschiedenen Annahmen zu fehlenden Werten dar und zeigen eine hohe Belastbarkeit der Daten. Aufgrund der hohen methodischen Qualität der PRIME-Studie und der hohen Belastbarkeit der Ergebnisse ist somit von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**		**Lebensqualität**		**Sicherheit und Verträglichkeit**			
	Gesamt-mortalität	**PASI**	**NAPSI**	**SF-36**	**DLQI**	**UE (nach SOC/PT)**	**SUE (nach PT)**	**UE die zum Studien-abbruch führten (nach PT)**	**Relevante UE nach RMP**
CAIN457ADE06	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle)– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle)

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	**Gesamtmortalität (Todesfälle)** Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den unverblindeten Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA kodiert. Folgende Ereignisse wurden analysiert und berichtet: • Inzidenz von Todesfällen zu Woche 24

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457 ADE06	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) als niedrig bewertet. Da von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt eine Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete

Rolle. Des Weiteren wurde das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der PRIME-Studie traten keine Todesfälle auf, weder unter Secukinumab noch unter Fumarsäureestern.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 PASI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts PASI

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>CAIN457ADE06</td><td>Der PASI ist ein Instrument zur Ermittlung des Schweregrades von Plaque-Psoriasis (23, 24). Die einzelnen PASI-Responderraten verdeutlichen die prozentuale Verbesserung (mindestens 50 %, 75 %, 90 % oder 100 %) der Psoriasis-Symptome. Eine PASI 75 Response wird gemäß Leitlinie aktuell als Therapieziel angestrebt.
Rötung (Erythem), Dicke (Plaque-Erhebung, Induration) bzw. Schuppung (Desquamation) werden jeweils für die Körperregionen Kopf (einschließlich Nacken), Rumpf, Arme und Beine durch den verblindeten Endpunkterheber mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet.
Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den verblindeten Endpunkterheber prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird im ersten Schritt der Anteil der betroffenen Körperoberfläche in einen Score (Wert null bis sechs) übersetzt:

<table>
<tr><th>Betroffene Hautoberfläche in %</th><th>Wert</th></tr>
<tr><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td><10</td><td>1</td></tr>
<tr><td>10-29</td><td>2</td></tr>
<tr><td>30-49</td><td>3</td></tr>
<tr><td>50-69</td><td>4</td></tr>
<tr><td>70-89</td><td>5</td></tr>
<tr><td>90-100</td><td>6</td></tr>
</table>

Die Punkte (0-4) aus der Symptombewertung (Rötung, Dicke, Schuppung) werden im zweiten Berechnungsschritt für jeden Körperabschnitt summiert und jeweils mit dem entsprechenden Wert für den Anteil der betroffenen Hautoberfläche multipliziert.
Die vier Körperabschnitte Kopf, Rumpf, Arme und Beine entsprechen jeweils 10 %, 20 %, 30 % bzw. 40 % der Körperoberfläche und werden zur Ermittlung des PASI mit den im zweiten Schritt für die vier Körperabschnitte ermittelten Werten multipliziert. Die Summe der vier resultierenden Werte ergibt den gesamten PASI Score.
Der PASI Score kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.
Die Erhebung des PASI erfolgte zu jeder geplanten Visite. In die folgenden Auswertungen gehen die Erhebungen zu Woche 0 (Randomisierung) und Woche 24 ein.

Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:
• Veränderungen des PASI Scores zu Woche 24:
Mittlere Änderung des PASI von Baseline zu Woche 24.
• Anzahl PASI 50/75/90/100 Responder:
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der PASI Scores um mindestens 50 %, 75 %, 90 % bzw. 100 % von Baseline zu Woche 24.</td></tr>
</table>

	• Zeit bis zum Erreichen der ersten PASI 50, 75, 90, 100 Response: Mittels adjustieren Cox Proportional Hazard Regression Model wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe erstellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457 ADE06	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI als niedrig eingestuft. Der Endpunkt PASI wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber bewertet, um eine unverzerrte Erhebung der Morbidität zu gewährleisten. Im Einzelnen wurden folgende Maßnahmen ergriffen um die Verblindung des Endpunkterhebers im Studienverlauf sicherzustellen:

1. Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich.

2. Der verblindete Endpunkterheber hat keine andere Verantwortung oder Tätigkeit innerhalb der Studie neben der Erhebung der Endpunkte.

3. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen die Studie betreffend Abstand zu nehmen.

4. An der Studie beteiligtes Personal des Studienzentrums, von Novartis und von Vendoren wurde angewiesen von jeglicher Besprechung von studienrelevanten Themen Abstand zu

nehmen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend war, mit Ausnahme von administrativ zwingend nötigen terminlichen Absprachen.

Das ITT-Prinzip wurde durch die Multiple Imputation, LOCF und die Ereigniszeitanalyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor. Zudem waren die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome im Studienprotokoll a priori definiert.

Um dem relevanten Anteil an Studienabbrechern Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Analysen durchgeführt. Einerseits wurde durch Anwendung einer Multiplen Imputation und einer LOCF-Analyse eine adäquate Berücksichtigung der Fehlwerte vorgenommen. Andererseits konnte anhand der As Observed Analyse ein möglichst konservativer Vergleich zwischen beiden Studienarmen gezogen werden, bei dem der Einfluss möglicher Verzerrungen zugunsten von Secukinumab unwahrscheinlich ist. Aufgrund der verschiedenen Vorgehensweisen stellen die verschiedenen Analysen in ihrer Gesamtbetrachtung eine geeignete Grundlage zur Abschätzung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab dar (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum PASI

Bis Woche 24 wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des PASI Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern. Patienten erreichten während 24 Wochen Behandlung mit Secukinumab nicht nur signifikant häufiger eine PASI 75/90/100 Response, sondern sprachen auch signifikant früher auf die Therapie an. Ein „dramatischer Effekt“ gemäß der Definition des IQWiG (3) zugunsten von Secukinumab zeigt sich hinsichtlich der vollständigen Symptomfreiheit, erfasst mit der PASI 100 Responderrate, in der LOCF-Analyse. In der konservativen As Observed Analyse ist ebenfalls ein deutlicher statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Secukinumab zu beobachten. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen eine nachhaltige und stabile, klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter Secukinumab.

Multiple Imputation

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,85 (8,53)	18,39 (8,72)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,76 (0,55)	-13,14 (0,79)	-4,62 [-6,31; -2,93]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn

Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-3-1-1 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt eine stärkere Reduktion des PASI Score bis Woche 24 unter Secukinumab als unter einer Behandlung mit Fumarsäureestern. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer stärkeren Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere unter Secukinumab.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
PASI 50 Response					
N'	105	95			
Anzahl PASI 50 Responder (n(%))†	103,96 (99,01)	75,10 (79,05)	25,01 [3,14; 199,22] 0,002 *	1,25 [1,10; 1,42] 0,001 *	0,20 [0,10; 0,30] <0,001 *
PASI 75 Response					
N'	105	95			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))†	96,64 (92,04)	45,38 (47,77)	12,47 [5,08; 30,59] <0,001 *	1,93 [1,46; 2,55] <0,001 *	0,44 [0,30; 0,58] <0,001 *
PASI 90 Response					
N'	105	95			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))†	80,29 (76,47)	29,04 (30,57)	7,32 [3,52; 15,23] <0,001 *	2,52 [1,68; 3,79] <0,001 *	0,46 [0,31; 0,60] <0,001 *
PASI 100 Response					
N'	105	95			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))†	47,59 (45,32)	6,08 (6,40)	12,90 [4,01; 41,44] <0,001 *	7,45 [2,60; 21,35] <0,001 *	0,39 [0,27; 0,51] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05
†: Der Berechnung der Punktschätzer liegen die aus der Multiplen Imputation ermittelten Response-Häufigkeiten zugrunde. Diese wurden basierend auf dem gemittelten Scorewert über alle vervollständigten Datensätze bestimmt.

Statistisches Modell für OR:logit(Anteil) = Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-3-1-2 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt zu Woche 24 einen signifikant höheren Anteil an PASI 50/75/90/100 Respondern unter Secukinumab als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Fumarsäureestern.

Anschließend an die Ergebnisse der Multiplen Imputation werden im Folgenden die Mittelwertdifferenz sowie die Häufigkeiten und Effektschätzer der As Observed Analyse für den Endpunkt PASI dargestellt.

As Observed Analyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
N'	99	48		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,83 (8,18)	18,71 (10,10)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,10 (0,50)	-14,07 (0,71)	-4,03 [-5,55; -2,50]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-3-1-1 (7)

In der As Observed Analyse konnte der PASI Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter einer Behandlung mit Fumarsäureestern. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere unter Secukinumab.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
PASI 50 Response					
N'	99	48			
Anzahl PASI 50 Responder (n(%))	98 (98,99)	42 (87,50)	12,92 [1,49; 111,87] 0,020 *	1,13 [1,01; 1,26] 0,026 *	0,11 [0,02; 0,21] 0,019 *
PASI 75 Response					
N'	99	48			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	91 (91,92)	24 (50,00)	11,22 [4,45; 28,28] <0,001 *	1,84 [1,38; 2,45] <0,001 *	0,42 [0,27; 0,57] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
PASI 90 Response					
N'	99	48			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	76 (76,77)	17 (35,42)	5,98 [2,79; 12,82] <0,001 *	2,17 [1,46; 3,22] <0,001 *	0,41 [0,25; 0,57] <0,001 *
PASI 100 Response					
N'	99	48			
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	45 (45,45)	3 (6,25)	12,50 [3,64; 42,96] <0,001 *	7,27 [2,38; 22,22] <0,001 *	0,39 [0,27; 0,51] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-3-1-2 (7)

In der As Observed Analyse konnte unter Secukinumab zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an PASI 50/75/90/100 Respondern beobachtet werden als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Fumarsäureestern.

Im Anschluss an die Ergebnisse der As Observed Analyse werden in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt PASI Response aufgezeigt.

Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten PASI 50 Response				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,49 [-; -]	1,45 [1,05; 1,84]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,72 [0,66; 0,72]	2,27 [1,87; 2,69]	6,02 [3,74; 9,70]	<0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten PASI 75 Response				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [0,72; 0,95]	2,79 [2,33; 3,71]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,35 [0,99; 1,41]	4,63 [4,07; 5,68]	9,84 [5,51; 17,57]	<0,001 *
Zeit bis zur ersten PASI 90 Response				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	1,41 [1,28; 1,61]	4,83 [3,71; 5,82]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,97 [1,87; 2,46]	5,82 [5,59; -]	9,75 [5,08; 18,72]	<0,001 *
Zeit bis zur ersten PASI 100 Response				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	2,33 [1,87; 2,86]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	5,55 [3,71; -]	-	25,65 [6,17; 106,66]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-3-1-3 (7)

Ebenso wie die Effektschätzer der Responderanalysen zeigt die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten PASI Response eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier-Kurven der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt PASI Response grafisch dargestellt.

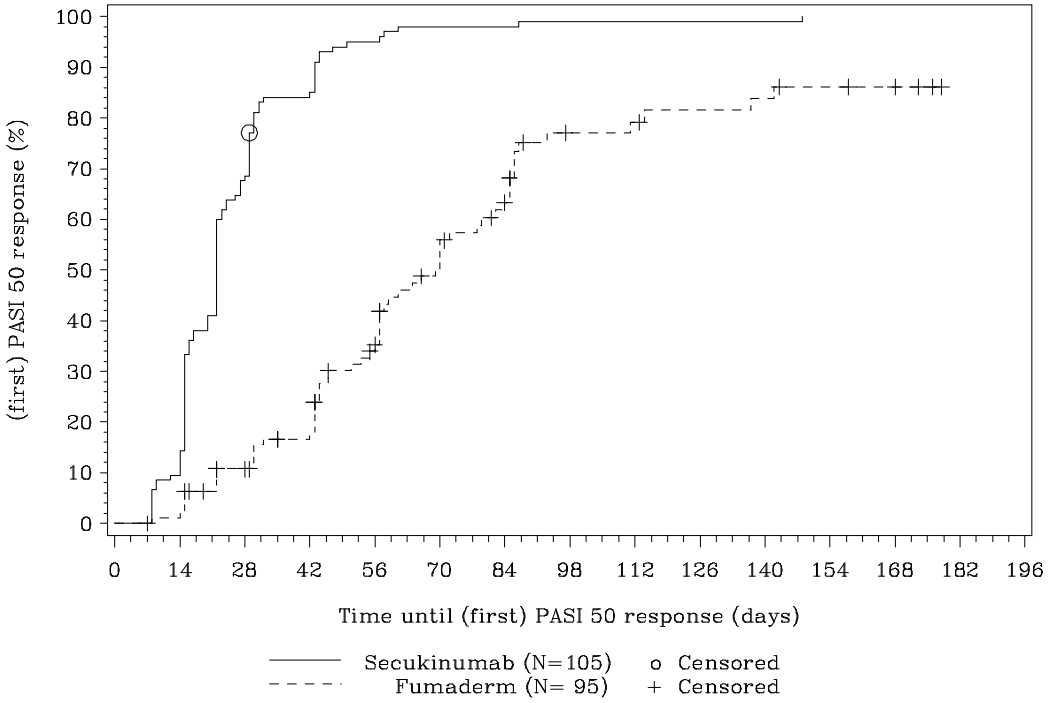


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 50 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

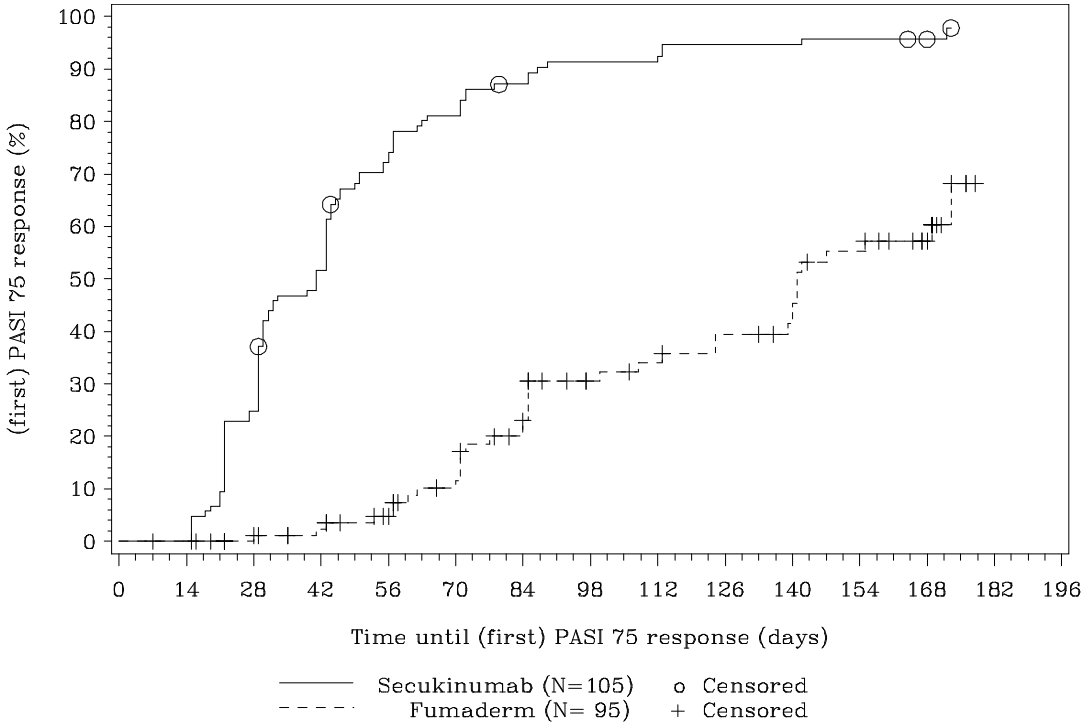


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

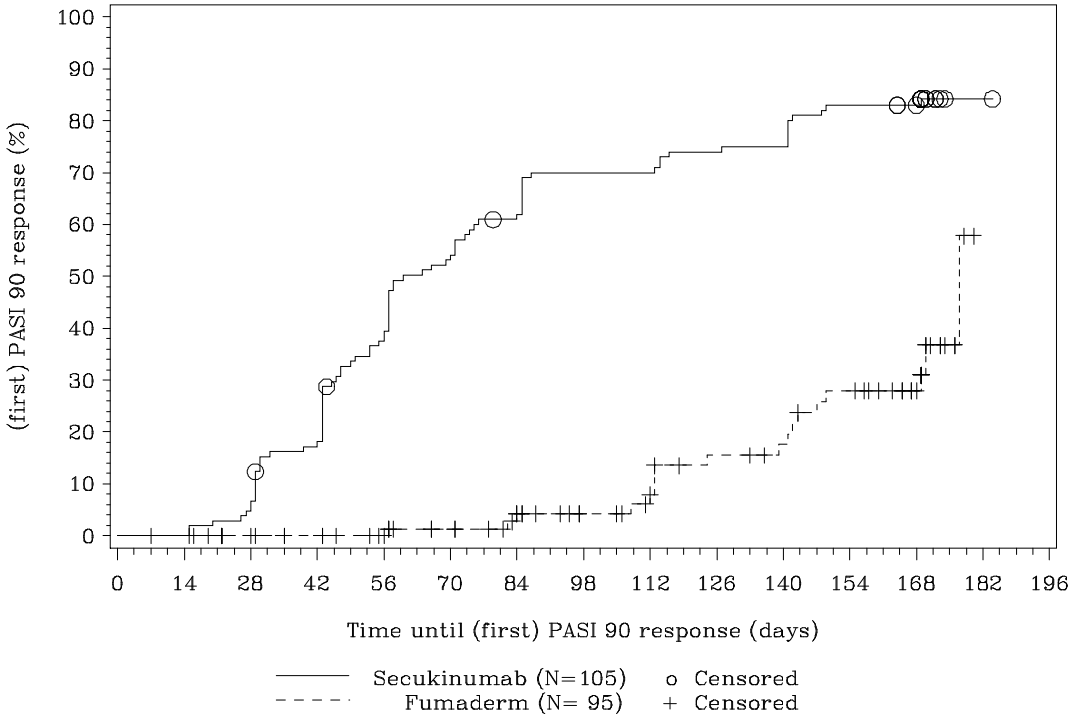


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

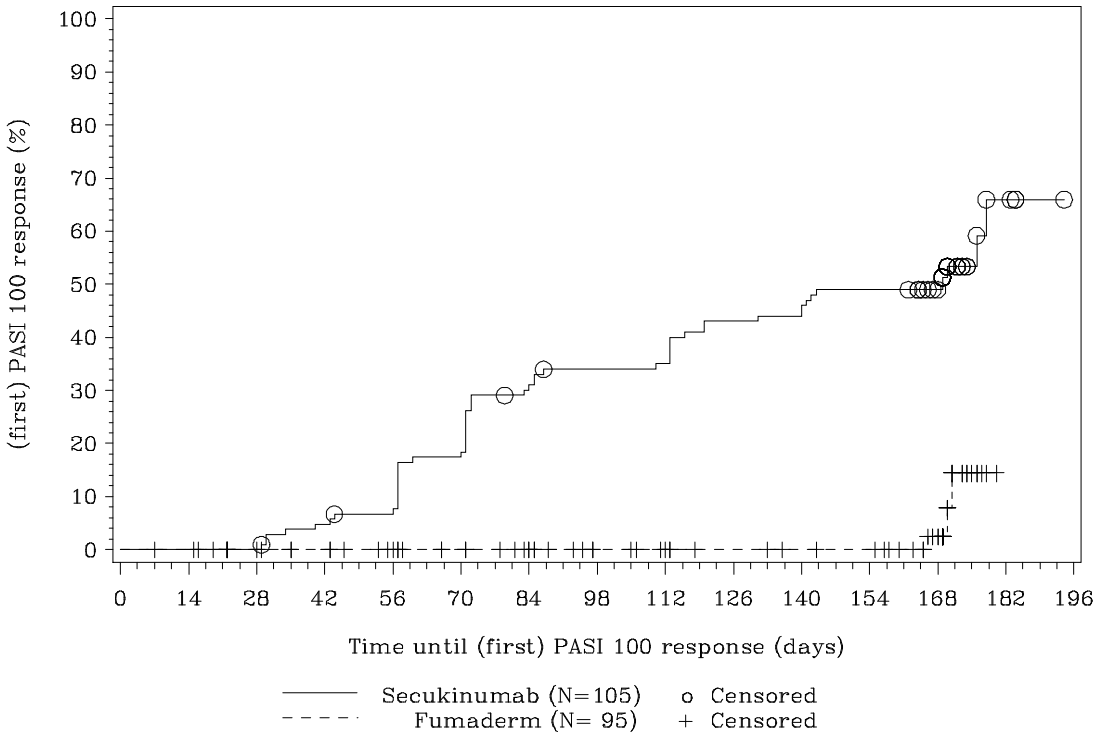


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 100 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureester über den gesamten zeitlichen Verlauf der Studie. Die Studienteilnehmer unter Secukinumab erreichten eine PASI 50/75/90/100 Response nicht nur häufiger, sondern sprachen auch statistisch signifikant früher auf die Therapie an.

Nach den tabellarischen Ergebnissen und den Kaplan-Meier-Schätzern der Ereigniszeit-analyse werden im Folgenden die Ergebnisse der LOCF-Analyse für den Endpunkt PASI dargestellt.

LOCF-Analyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,85 (8,53)	18,39 (8,72)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,50 (0,67)	-10,36 (0,74)	-7,14 [-8,84; -5,44]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn

Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-3-1-1 (8)

In der LOCF-Analyse konnte der PASI Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter einer Behandlung mit Fumarsäureestern. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere unter Secukinumab.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
PASI 50 Response					
N'	105	95			
Anzahl PASI 50 Responder (n(%))	103 (98,10)	58 (61,05)	32,35 [7,51; 139,24] <0,001 *	1,61 [1,37; 1,89] <0,001 *	0,37 [0,27; 0,47] <0,001 *
PASI 75 Response					
N'	105	95			
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	94 (89,52)	32 (33,68)	16,61 [7,79; 35,40] <0,001 *	2,66 [1,99; 3,55] <0,001 *	0,56 [0,45; 0,67] <0,001 *
PASI 90 Response					
N'	105	95			
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	79 (75,24)	18 (18,95)	12,86 [6,51; 25,42] <0,001 *	3,97 [2,58; 6,11] <0,001 *	0,56 [0,45; 0,68] <0,001 *
PASI 100 Response					
N'	105	95			
Anteil PASI 100 Responder (n(%))	46 (43,81)	3 (3,16)	24,01 [7,12; 80,90] <0,001 *	13,87 [4,46; 43,14] <0,001 *	0,41 [0,31; 0,51] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-3-1-2 (8)

In der LOCF-Analyse konnte unter Secukinumab zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an PASI 50/75/90/100 Respondern beobachtet werden als unter Behandlung mit Fumarsäure-estern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Fumarsäureestern. Für die PASI 100 Response zeigte sich in der LOCF-Analyse sogar ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Definition (3). Ein dramatischer Effekt entspricht demzufolge einer 10-fachen Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, angezeigt durch ein RR > 10 und einen p-Wert < 0,01. Laut Leitlinie stellt bereits eine PASI 75 Response das aktuelle Therapieziel dar, welches unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht wurde (4).

In allen Analysen zeigt sich folglich konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, mit zum Teil hohen Effektstärken. Daher ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der Psoriasis-Schwere und -Symptomatik gemessen anhand des PASI deutlich überlegen ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 NAPSI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts NAPSI

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	Der NAPSI ist ein für klinische Studien entwickelter und von der Europäischen Zulassungsbehörde akzeptierter Index zur Ermittlung des Schweregrades von Nagel-Psoriasis und des Therapieerfolgs (27). Die einzelnen NAPSI Responderraten verdeutlichen die prozentuale Verbesserung (mindestens 50 %, 75 %, 90 % oder 100 %) der Nagel-Psoriasis-Symptome. Für die Bewertung des NAPSI werden Fingernägel oder falls zutreffend Zehennägel herangezogen. Falls auch Zehennägel betroffen sind, werden jeweils der am schwersten und der am wenigsten betroffene Zehennagel dokumentiert. Die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelbett eines Nagels werden getrennt gezählt. Für die Auszählung wird der Nagel in vier Quadranten eingeteilt. Jeder Quadrant wird durch den verblindeten Endpunkterheber auf Veränderungen von Nagelmatrix oder Nagelbett untersucht. Je nach Vorliegen von Nagel-Psoriasis in jedem Quadranten wird jedem Nagel ein Score für Nagelmatrix-Psoriasis (0-4) und für Nagelbett-Psoriasis (0-4) vergeben. Die Untersuchung der Nagelmatrix wird im Hinblick auf Grübchennägel, Leukonychie, rote Flecken in der Lunula und Krümelnagel, die Untersuchung des Nagelbetts im Hinblick auf Onycholyse, Hämorrhagien, subunguale Hyperkeratosen und Ölflecken durchgeführt: Anzahl betroffener Quadranten / Wert 0 / 0 1 / 1 2 / 2 3 / 3 4 / 4 Daraus ergibt sich für jeden Nagel ein NAPSI Score zwischen 0 und 8. Alle 10 Fingernägel werden untersucht und ergeben so einen NAPSI Gesamt-Score zwischen 0 und 80. Die Erhebung des NAPSI erfolgte zu jeder geplanten Visite. Ausschließlich Patienten, die zu Studienbeginn einen NAPSI > 0 hatten, wurden in die Analyse aufgenommen. In die folgenden Auswertungen gehen die Erhebungen zu Woche 0 (Randomisierung) und Woche 24 ein. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung des NAPSI Scores zu Woche 24: Mittlere Änderung des NAPSI von Baseline zu Woche 24. • Anzahl NAPSI 50, 75, 90, 100 Responder: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des NAPSI Scores um mindestens 50 %, 75 %, 90 % bzw. 100 % von Baseline zu Woche 24. • Zeit bis zum Erreichen der ersten NAPSI 50, 75, 90, 100 Response: Mittels adjustiertem Cox Proportional Hazard Regression Model wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe erstellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CAIN457 ADE06	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NAPSI insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt NAPSI wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber bewertet, um eine unverzerrte Erhebung der Morbidität zu gewährleisten. Im Einzelnen wurden folgende Maßnahmen ergriffen, um die Verblindung des Endpunkterhebers im Studienverlauf sicherzustellen:

1. Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich.

2. Der verblindete Endpunkterheber hat keine andere Verantwortung oder Tätigkeit innerhalb der Studie neben der Erhebung der Endpunkte.

3. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen die Studie betreffend Abstand zu nehmen.

4. An der Studie beteiligtes Personal des Studienzentrums, von Novartis und von Vendoren wurde angewiesen von jeglicher Besprechung von studienrelevanten Themen Abstand zu nehmen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend war, mit Ausnahme von administrativ zwingend nötigen terminlichen Absprachen.

Das ITT-Prinzip wurde durch die Multiple Imputation, LOCF und die Ereigniszeitanalyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor. Zudem

waren die Kriterien für die in den NAPSI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome im Studienprotokoll a priori definiert.

Um dem relevanten Anteil an Studienabbrechern Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Analysen durchgeführt. Einerseits wurde durch Anwendung einer Multiplen Imputation und einer LOCF-Analyse eine adäquate Berücksichtigung der Fehlwerte vorgenommen. Andererseits konnte anhand der As Observed Analyse ein möglichst konservativer Vergleich zwischen beiden Studienarmen gezogen werden, bei dem der Einfluss möglicher Verzerrungen zugunsten von Secukinumab unwahrscheinlich ist. Aufgrund der verschiedenen Vorgehensweisen stellen die verschiedenen Analysen eine geeignete Grundlage zur Abschätzung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab dar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum NAPSI

Bis Woche 24 wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des NAPSI Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern. Patienten erreichten während 24 Wochen Behandlung mit Secukinumab nicht nur signifikant häufiger eine NAPSI 75 oder 90 Response, sondern sprachen auch signifikant früher auf die Therapie an. Auch eine NAPSI 100 Response wurde früher und häufiger unter Secukinumab erreicht. Ein „dramatischer Effekt“ gemäß der Definition des IQWiG (3) zugunsten von Secukinumab zeigt sich hinsichtlich der NAPSI 75 Responderraten in der LOCF-Analyse. In der konservativeren Multiplen Imputation und der konservativen As Observed Analyse ist ebenfalls ein deutlicher statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Secukinumab zu beobachten. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen eine nachhaltige und stabile, klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Schwere der Nagelpsoriasis unter Secukinumab.

Multiple Imputation

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
NAPSI Score				
N'	56	49		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	31,21 (19,59)	25,88 (19,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-21,00 (2,12)	-8,61 (2,48)	-12,39 [-18,56; -6,22]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + NAPSI Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-4-1-1 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt eine stärkere Reduktion des NAPSI Score bis Woche 24 unter Secukinumab als unter einer Behandlung mit Fumarsäureestern. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der Symptomatik und Schwere der Nagelpsoriasis unter Secukinumab.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäure-ester (N=49)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
NAPSI 50 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 50 Responder (n(%))†	39,41 (70,37)	15,90 (32,45)	5,15 [2,00; 13,21] 0,001 *	2,18 [1,32; 3,61] 0,002 *	0,38 [0,18; 0,57] <0,001 *
NAPSI 75 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 75 Responder (n(%))†	30,06 (53,68)	5,71 (11,65)	9,25 [2,37; 36,12] 0,001 *	4,89 [1,58; 15,15] 0,006 *	0,42 [0,24; 0,60] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäure-ester (N=49)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
NAPSI 90 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 90 Responder (n(%))†	20,01 (35,73)	3,81 (7,78)	7,75 [1,67; 36,04] 0,009 *	4,94 [1,28; 18,99] 0,020 *	0,28 [0,12; 0,44] 0,001 *
NAPSI 100 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 100 Responder (n(%))†	12,06 (21,54)	1,75 (3,57)	12,01 [1,44; 100,33] 0,022 *	6,73 [0,96; 47,16] 0,055	0,18 [0,05; 0,31] 0,007 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: $p < 0,05$
†: Der Berechnung der Punktschätzer liegen die aus der Multiplen Imputation ermittelten Response-Häufigkeiten zugrunde. Diese wurden basierend auf dem gemittelten Scorewert über alle vervollständigten Datensätze bestimmt.

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil) = Behandlung + NAPSI Score zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-4-1-2 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt zu Woche 24 einen signifikant höheren Anteil an NAPSI 50/75/90 Respondern unter Secukinumab als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Hinblick auf die Verbesserung der Symptomatik und Schwere der Nagelpsoriasis gegenüber Fumarsäureestern.

Anschließend an die Ergebnisse der Multiplen Imputation werden im Folgenden die Mittelwertdifferenz sowie die Häufigkeiten und Effektschätzer der As Observed Analyse für den Endpunkt NAPSI dargestellt.

As Observed Analyse

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
NAPSI Score				
N'	49	27		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,78 (19,22)	23,11 (15,60)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,91 (2,27)	-6,21 (3,22)	-13,70 [-21,57; -5,83]	0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + NAPSI Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-4-1-1 (7)

In der As Observed Analyse konnte der NAPSI Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter einer Behandlung mit Fumarsäureestern. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der Symptomatik und Schwere der Nagelpsoriasis unter Secukinumab.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäure-ester (N=49)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
NAPSI 50 Response					
N'	49	27			
Anzahl NAPSI 50 Responder (n(%))	34 (69,39)	8 (29,63)	6,58 [2,21; 19,58] 0,001 *	2,34 [1,27; 4,31] 0,006 *	0,40 [0,18; 0,61] <0,001 *
NAPSI 75 Response					
N'	49	27			
Anzahl NAPSI 75 Responder (n(%))	26 (53,06)	2 (7,41)	14,73 [3,08; 70,48] 0,001 *	7,16 [1,84; 27,89] 0,005 *	0,46 [0,29; 0,63] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäure-ester (N=49)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
NAPSI 90 Response					
N'	49	27			
Anzahl NAPSI 90 Responder (n(%))	17 (34,69)	2 (7,41)	8,34 [1,69; 41,23] 0,009 *	4,68 [1,17; 18,76] 0,029 *	0,27 [0,11; 0,44] 0,001 *
NAPSI 100 Response					
N'	49	27			
Anzahl NAPSI 100 Responder (n(%))	10 (20,41)	1 (3,70)	12,86 [1,39; 119,06] 0,025 *	5,51 [0,74; 40,77] 0,095	0,17 [0,03; 0,30] 0,014 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + NAPSI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-4-1-2 (7)

In der As Observed Analyse konnte unter Secukinumab zu Woche 24 ein höherer Anteil an NAPSI 50/75/90 Respondern beobachtet werden als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Hinblick auf die Verbesserung der Symptomatik und Schwere der Nagelpsoriasis gegenüber Fumarsäureestern.

Im Anschluss an die Ergebnisse der As Observed Analyse werden in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt NAPSI aufgezeigt.

Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten NAPSI 50 Response				
N'	56	49		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	2,00 [1,38; 2,79]	4,63 [0,95; 5,16]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,71 [2,79; 4,67]	-	3,22 [1,46; 7,09]	0,004 *
Zeit bis zur ersten NAPSI 75 Response				
N'	56	49		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	2,33 [1,87; 4,60]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	5,55 [4,60; -]	-	30,68 [3,42; 275,43]	0,002 *
Zeit bis zur ersten NAPSI 90 Response				
N'	56	49		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	4,57 [2,79; 5,55]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	22,67 [2,36; 217,75]	0,007 *
Zeit bis zur ersten NAPSI 100 Response				
N'	56	49		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	5,55 [2,86; -]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + NAPSI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-4-1-3 (7)

Ebenso wie die Effektschätzer der Responderanalysen zeigt die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten NAPSI 50/75/90 Response eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier-Kurven der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt NAPSI Response grafisch dargestellt.

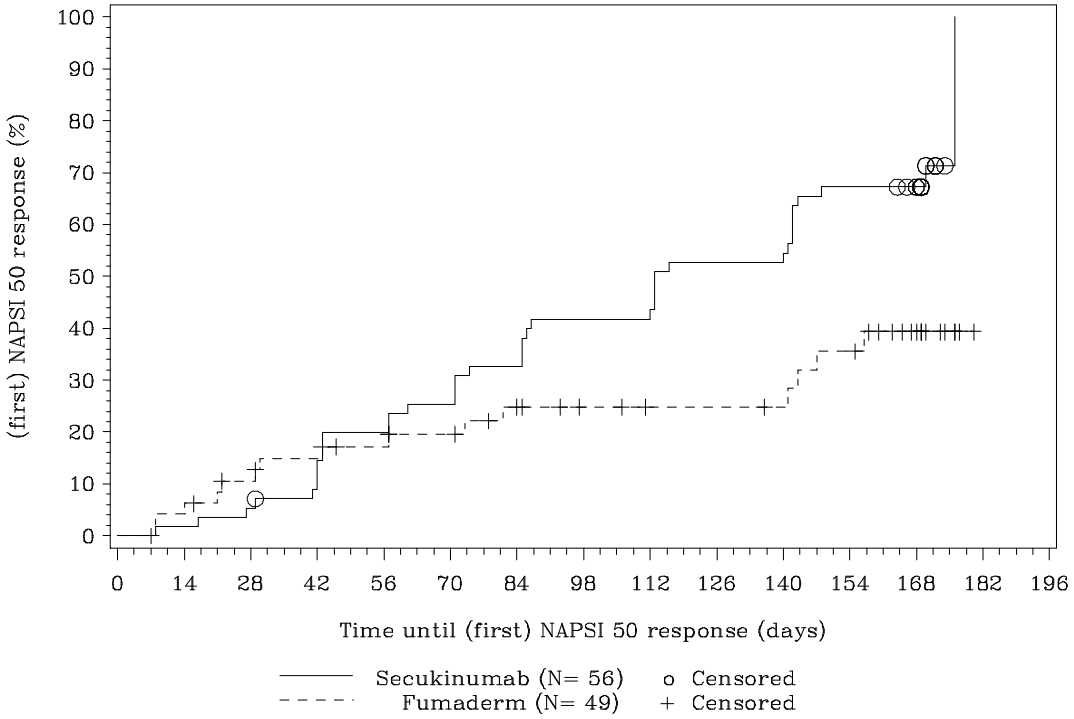


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 50 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

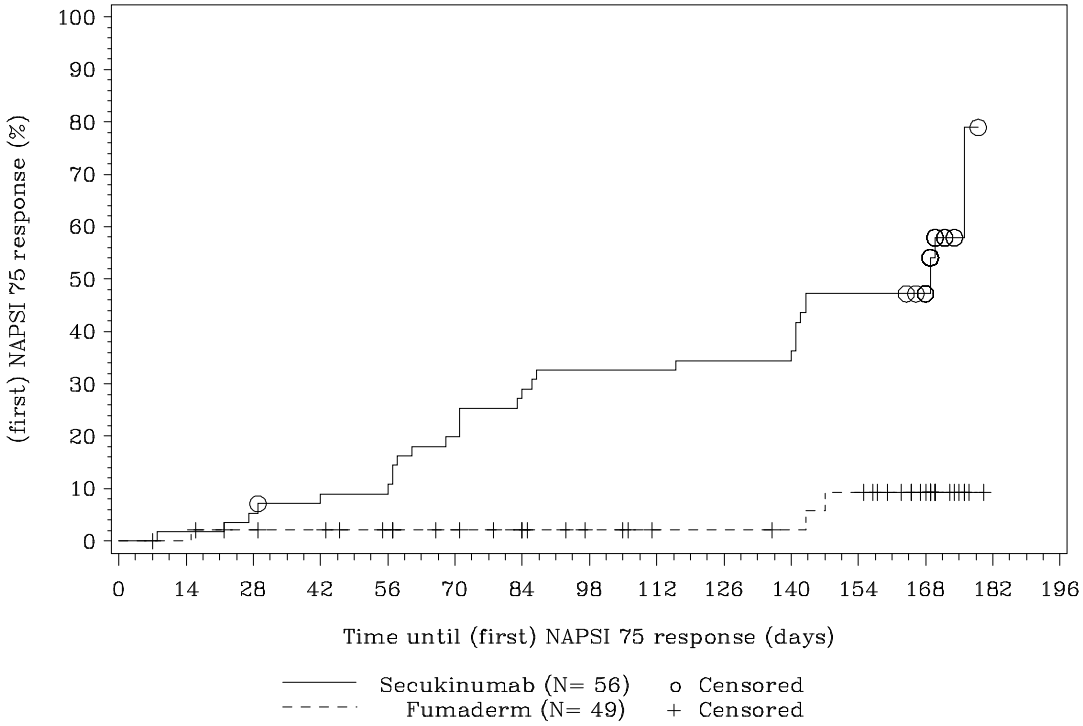


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 75 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

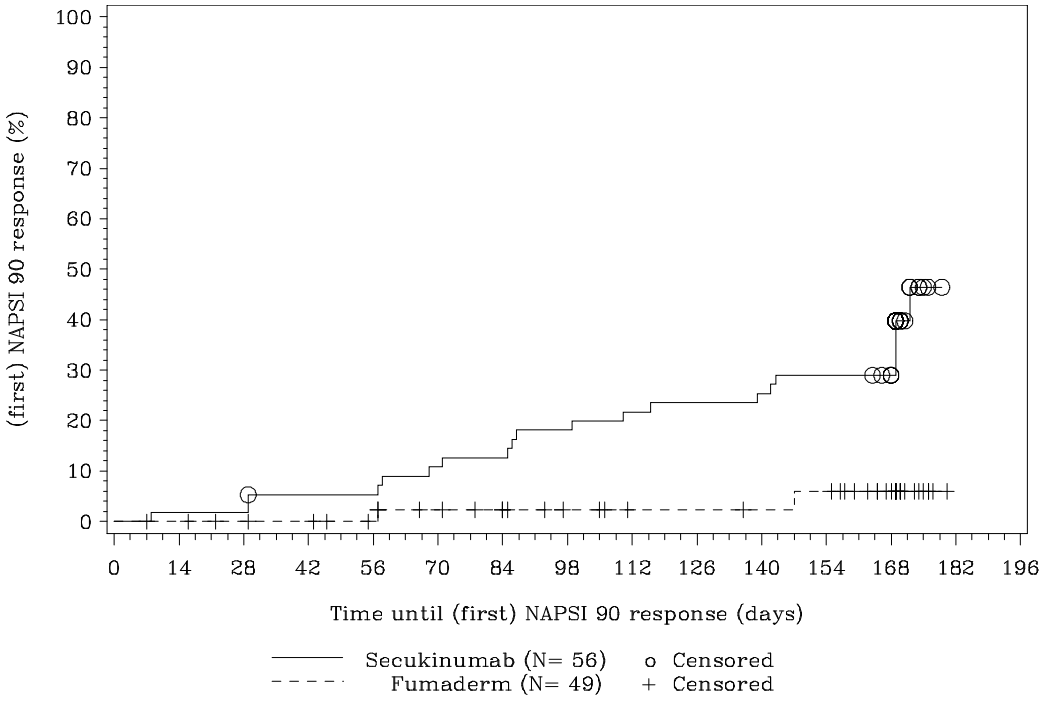


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 90 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

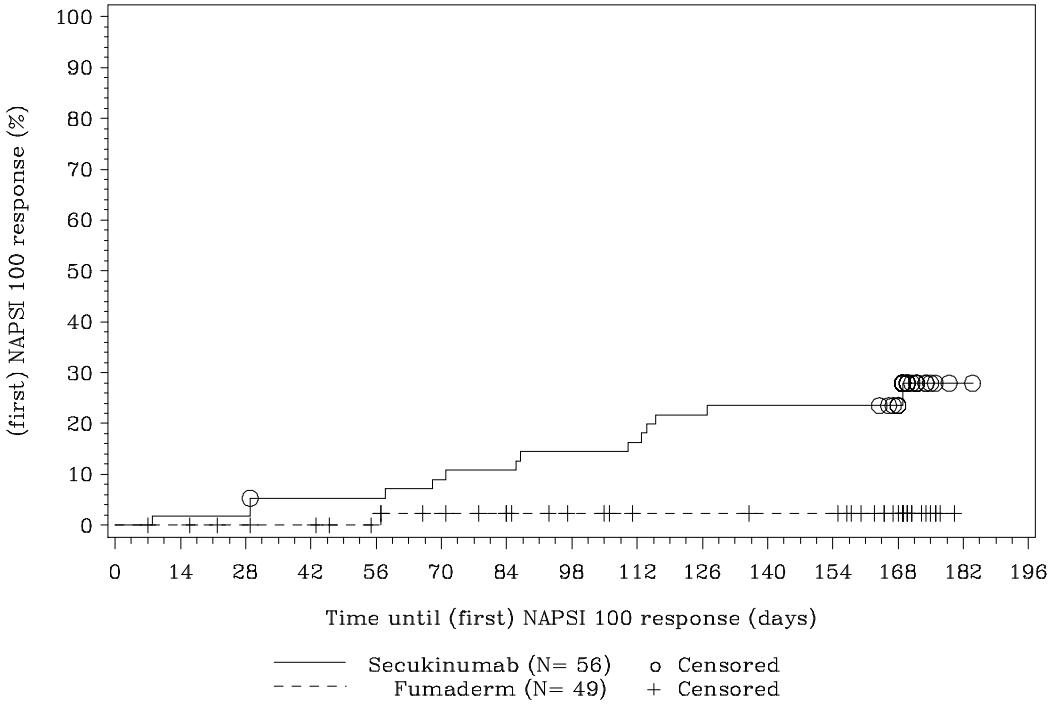


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NAPSI 100 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern über den gesamten zeitlichen Verlauf. Die Studienteilnehmer unter Secukinumab erreichten im Studienverlauf eine NAPSI 50/75/90 Response nicht nur häufiger, sondern sprachen auch signifikant früher auf die Therapie an. Auch eine NAPSI 100 Response wurde häufiger erreicht. Für die Ereigniszeitanalyse liegen für diesen Endpunkt keine Werte vor, da nur ein Patient unter Fumarsäureestern im Verlauf der Studie eine NAPSI 100 Response erreichte.

Nach den tabellarischen Ergebnissen und den Kaplan-Meier-Schätzern der Ereigniszeitanalyse werden im Folgenden die Ergebnisse der LOCF-Analyse für den Endpunkt NAPSI dargestellt.

LOCF-Analyse

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
NAPSI Score				
N'	56	49		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	31,21 (19,59)	25,88 (19,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-20,21 (1,91)	-4,56 (2,10)	-15,65 [-21,17; -10,14]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + NAPSI Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-4-1-1 (8)

In der LOCF-Analyse konnte der NAPSI Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter einer Behandlung mit Fumarsäureestern. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der Symptomatik und Schwere der Nagelpsoriasis unter Secukinumab.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäure-ester (N=49)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
NAPSI 50 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 50 Responder (n(%))	38 (67,86)	9 (18,37)	10,08 [3,93; 25,83] <0,001 *	3,69 [1,99; 6,85] <0,001 *	0,49 [0,33; 0,66] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäure-ester (N=49)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
NAPSI 75 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 75 Responder (n(%))	30 (53,57)	2 (4,08)	27,07 [5,95; 123,19] <0,001 *	13,13 [3,31; 52,12] <0,001 *	0,49 [0,35; 0,64] <0,001 *
NAPSI 90 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 90 Responder (n(%))	20 (35,71)	2 (4,08)	15,85 [3,36; 74,85] <0,001 *	8,75 [2,15; 35,56] 0,002 *	0,32 [0,18; 0,45] <0,001 *
NAPSI 100 Response					
N'	56	49			
Anzahl NAPSI 100 Responder (n(%))	13 (23,21)	1 (2,04)	24,28 [2,81; 209,47] 0,004 *	11,38 [1,54; 83,84] 0,017 *	0,21 [0,09; 0,33] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt

*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + NAPSI Score zu Studienbeginn

Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-4-1-2 (8)

In der LOCF-Analyse konnte unter Secukinumab zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an NAPSI 50/75/90/100 Respondern beobachtet werden als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Hinblick auf die Verbesserung der Symptomatik und Schwere der Nagelpsoriasis gegenüber Fumarsäureestern. Für die NAPSI 75 Response zeigte sich in der LOCF-Analyse sogar ein dramatischer Effekt (mindestens 10-fache Überlegenheit gegenüber Fumarsäureestern) gemäß IQWiG-Definition (3).

In allen Analysen zeigt sich folglich konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, mit zum Teil hohen Effektstärken. Daher ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der Nagelpsoriasis gemessen anhand des NAPSI deutlich überlegen ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 DLQI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts DLQI

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	Der DLQI ist ein Fragebogen (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen) mit zehn Items zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit Hauterkrankungen wie Psoriasis (34, 62). Ein DLQI Score ≤ 5 wird gemäß Leitlinie als Therapieziel angestrebt (4, 46). Er enthält Items zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Jedes Item hat vier Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) über 1 (etwas) und 2 (stark) bis 3 (sehr stark) gehen, wobei „nicht relevant“ auch eine valide Antwortmöglichkeit ist und als 0 gewertet wird. Die DLQI-Gesamtsumme ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen, sodass der DLQI Score Werte von 0 bis 30 annehmen kann. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Die Erhebung des DLQI erfolgte zu jeder geplanten Visite. In die folgenden Auswertungen gehen die Erhebungen zu Woche 0 (Randomisierung) und Woche 24 ein. Folgende Ergebnisse und Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung des DLQI Scores zu Woche 24: Mittlere Änderung des DLQI von Baseline zu Woche 24. • Anteil DLQI 0/1 Responder zu Woche 24: Anteil der Patienten mit einem DLQI Score von 0 oder 1 zu Woche 24. • Zeit bis zum Erreichen der ersten DLQI 0/1 Response: Mittels adjustiertem Cox Proportional Hazard Regression Model wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe erstellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457						
ADE06	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI insgesamt als hoch bewertet, da der Patient, der in diesem Fall als Endpunkterheber auftritt, nicht verblindet war. Das ITT-Prinzip wurde durch die Multiple Imputation, LOCF und die Ereigniszeitanalyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor. Ferner waren die Kriterien für die in den DLQI eingehende Bewertung der Lebensqualität im Studienprotokoll a priori definiert.

Die Rücklaufquote der DLQI-Befragung an Woche 24 betrug für die Patienten der PRIME-Studie 100 % in beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-42). In der Berechnung wurden die Patienten berücksichtigt, die bis Woche 24 in der Studie verblieben (entspricht der Anzahl an Patienten in der As observed Analyse).

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Endpunkt DLQI (Score und Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**
DLQI		
N' zu Woche 24	99	48
Rücklaufquote (%)	99 (100)	48 (100)
a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der As Observed Analyse / Anzahl Patienten, die bis Woche 24 in der Studie verblieben		

Um dem relevanten Anteil an Studienabbrechern Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Analysen durchgeführt. Einerseits wurde durch Anwendung einer Multiplen Imputation und einer LOCF-Analyse eine adäquate Berücksichtigung der Fehlwerte vorgenommen.

Andererseits konnte anhand der As Observed Analyse ein möglichst konservativer Vergleich zwischen beiden Studienarmen gezogen werden, bei dem der Einfluss möglicher Verzerrungen durch Studienabbrüche zugunsten von Secukinumab unwahrscheinlich ist. Aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweisen stellen die verschiedenen Analysen eine geeignete Grundlage zur Abschätzung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab dar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum DLQI

Bis Woche 24 wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des DLQI Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern, was eine stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Secukinumab anzeigt. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelt sich auch in den Responder-Analysen wider. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten signifikant häufiger einer DLQI 0/1 Response, d. h. signifikant mehr Patienten waren in ihrer Lebensqualität nicht mehr durch die Hauterkrankung beeinträchtigt. Zudem wurde eine DLQI 0/1 Response unter Secukinumab signifikant früher erreicht als unter Fumarsäureestern. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen eine nachhaltige und stabile, klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab, die insbesondere aufgrund des chronischen Verlaufs und der Schwere der Erkrankung als relevant beurteilt wird.

Multiple Imputation

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,83 (5,33)	18,47 (5,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,67 (0,55)	-11,73 (0,86)	-3,94 [-5,80; -2,08]	<0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**

N': Anzahl der Patienten in der Analyse mit Baseline- und Post-Baseline-Wert, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn

Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-5-1-1 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt eine stärkere Reduktion des DLQI Score bis Woche 24 unter Secukinumab als unter einer Behandlung mit Fumarsäureestern. Der Unterschied zu Woche 24 war statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
DLQI 0/1 Response					
N'	105	95			
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))†	75,26 (71,68)	33,34 (35,09)	4,68 [2,21; 9,95] <0,001 *	2,06 [1,36; 3,12] 0,001 *	0,37 [0,20; 0,53] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05
†: Der Berechnung der Punktschätzer liegen die aus der Multiplen Imputation ermittelten Response-Häufigkeiten zugrunde. Diese wurden basierend auf dem gemittelten Scorewert über alle vervollständigten Datensätze bestimmt.

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil) = Behandlung + DLQI Score zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-5-1-2 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt zu Woche 24 einen signifikant höheren Anteil an DLQI 0/1 Respondern unter Secukinumab als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da diese bei Patienten mit einer DLQI 0/1 Response nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkt wird.

Anschließend an die Ergebnisse der Multiplen Imputation werden im Folgenden die Mittelwertdifferenz sowie die Häufigkeiten und Effektschätzer der As Observed Analyse für den Endpunkt DLQI dargestellt.

As Observed Analyse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
N'	99	48		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,86 (5,39)	18,42 (5,50)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,57 (0,52)	-12,06 (0,75)	-3,51 [-5,11; -1,91]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-5-1-1 (7)

In der As Observed Analyse konnte der DLQI Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter der Behandlung mit Fumarsäureestern. Der statistisch signifikante Unterschied zu Woche 24 entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
DLQI 0/1 Response					
N'	99	48			
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	72 (72,73)	19 (39,58)	4,04 [1,94; 8,38] <0,001 *	1,84 [1,27; 2,66] 0,001 *	0,33 [0,17; 0,50] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + DLQI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-5-1-2 (7)

In der As Observed Analyse wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an DLQI 0/1 Respondern beobachtet als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da diese bei Patienten mit einer DLQI 0/1 Response nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkt wird.

Im Anschluss an die Ergebnisse der As Observed Analyse werden in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt DLQI aufgezeigt.

Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten DLQI 0/1 Response				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	1,41 [0,99; 1,64]	4,67 [3,15; 5,55]		
50%-Quantil [95%-KI]	2,33 [1,87; 2,79]	5,68 [5,55; -]	4,49 [2,69; 7,47]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für
HR: Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-5-1-3 (7)

Ebenso wie die Effektschätzer der Responderanalysen zeigt die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten DLQI 0/1 Response eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

In der nachfolgenden Abbildung ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response grafisch dargestellt.

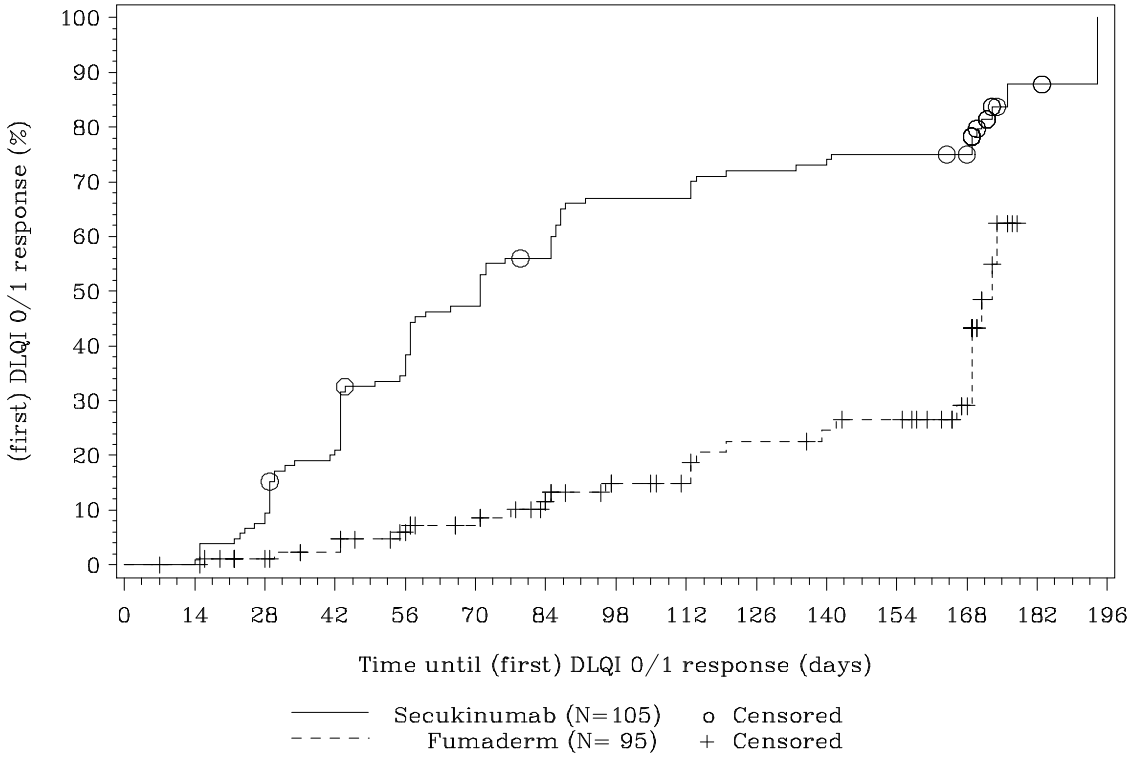


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

Die grafische Darstellung des Kaplan-Meier-Schätzers zeigt eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern über den gesamten zeitlichen Verlauf. Die Studienteilnehmer unter Secukinumab erreichten im Studienverlauf eine DLQI 0/1 Response nicht nur häufiger, sondern auch statistisch signifikant früher.

Nach den tabellarischen Ergebnissen und den Kaplan-Meier-Schätzern der Ereigniszeitanalyse werden im Folgenden die Ergebnisse der LOCF-Analyse für den Endpunkt DLQI dargestellt.

LOCF-Analyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,83 (5,33)	18,47 (5,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,02 (0,71)	-7,93 (0,78)	-7,08 [-8,88; -5,29]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-5-1-1 (8)

In der LOCF-Analyse konnte der DLQI Score bis Woche 24 unter Secukinumab stärker reduziert werden als unter der Behandlung mit Fumarsäureestern. Der statistisch signifikante Unterschied zu Woche 24 entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
DLQI 0/1 Response					
N'	105	95			
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	75 (71,43)	24 (25,26)	7,47 [3,95; 14,11] <0,001 *	2,83 [1,96; 4,08] <0,001 *	0,46 [0,34; 0,58] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + DLQI Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-5-1-2 (8)

In der LOCF-Analyse wurde unter Secukinumab zu Woche 24 ein statistisch signifikant höherer Anteil an DLQI 0/1 Respondern beobachtet als unter Behandlung mit Fumarsäureestern. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Secukinumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da diese bei Patienten mit einer DLQI 0/1 Response nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkt wird.

In allen Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, mit zum Teil hohen Effektstärken. Die Effektgrößen sind in allen drei Analysemethoden ähnlich hoch. Daher ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des krankheitsspezifischen DLQI deutlich überlegen ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 SF-36 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts SF-36

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	Der SF-36-Fragebogen ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und beinhaltet acht Dimensionen/Subskalen (63): Dimension – Erläuterung 1 – körperliche Funktionsfähigkeit 2 – körperliche Rollenfunktion 3 – körperlicher Schmerz 4 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung 5 – Vitalität 6 – soziale Funktionsfähigkeit 7 – emotionale Rollenfunktion 8 – psychisches Wohlbefinden Aus diesen acht Dimensionen/Subskalen können zwei Summenskalen (körperlicher Gesamtscore, psychischer Gesamtscore) gebildet werden. In den körperlichen Gesamtscore fließen die Domänen-Scores für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In den psychischen Gesamtscore gehen die Domänen-Scores für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Die Skalen können Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt (39). Seit 2011 ist die neue Version 2 des SF-36 Fragebogens verfügbar, deren deutsche Übersetzung im Rahmen dieser Studie verwendet worden ist. Die Erhebung des SF-36 erfolgte zur Woche 0, 4, 16 sowie Woche 24. In die folgenden Auswertungen gehen die Erhebungen zu Woche 0 (Randomisierung) und Woche 24 ein. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung des SF-36 Score zu Woche 24: Mittlere Änderung des SF-36 von Baseline zu Woche 24. • SF-36 Responder-Analyse mit Hilfe der im Manual angegebenen MIDs: Veränderung des SF-36 von Baseline zu Woche 24 überschreitet MID • Zeit bis zum Erreichen der ersten SF-36 Response: Mittels adjustiertem Cox Proportional Hazard Regression Model wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe erstellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CAIN457 ADE06	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 insgesamt als hoch bewertet, da der Patient, der in diesem Fall als Endpunkterheber auftritt, nicht verblindet war. Das ITT-Prinzip wurde durch die Multiple Imputation, LOCF und die Ereigniszeitanalyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor. Ferner waren die Kriterien für die in den SF-36 eingehende Bewertung der Lebensqualität im Studienprotokoll a priori definiert.

Die Rücklaufquote für die SF-36-Befragung an Woche 24 war für die Patienten der PRIME-Studie hoch (> 85 %) und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-52). In der Berechnung wurden die Patienten berücksichtigt, die bis Woche 24 in der Studie verblieben (entspricht der Anzahl an Patienten in der As observed Analyse).

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 (Summenscores und deren Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**
SF-36		
N' zu Woche 24	99	48
Rücklaufquote (%)	87 (87,9)	41 (85,4)
a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der As Observed Analyse / Anzahl Patienten, die bis Woche 24 in der Studie verblieben		

Um dem relevanten Anteil an Studienabbrechern Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Analysen durchgeführt. Einerseits wurde durch Anwendung einer Multiplen Imputation und einer LOCF-Analyse eine adäquate Berücksichtigung der Fehlwerte vorgenommen.

Andererseits konnte anhand der As Observed Analyse ein möglichst konservativer Vergleich zwischen beiden Studienarmen gezogen werden, bei dem der Einfluss möglicher Verzerrungen durch Studienabbrüche zugunsten von Secukinumab unwahrscheinlich ist. Aufgrund der verschiedenen Vorgehensweisen stellen die verschiedenen Analysen eine geeignete Grundlage zur Abschätzung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab dar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum SF-36

Der positive Effekt von Secukinumab auf die Lebensqualität der Patienten wird durch die Ergebnisse des SF-36 verdeutlicht. Die Analyse bis Woche 24 zeigt einen stärkeren Anstieg der beiden SF-36 Gesamtscores sowohl hinsichtlich der körperlichen als auch der psychischen Symptomatik und weist somit auf eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität der mit Secukinumab behandelten Patienten hin.

Multiple Imputation

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,23 (8,22)	48,03 (9,12)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,13 (0,74)	5,13 (1,02)	1,01 [-1,13; 3,14]	0,355
SF-36: Psychischer Gesamtscore				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,98 (11,98)	40,69 (11,31)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,56 (0,95)	9,31 (1,25)	2,24 [-0,35; 4,84]	0,090

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	49,12 (8,23)	49,02 (9,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,96 (0,54)	4,79 (0,63)	0,17 [-1,22; 1,56]	0,810
SF-36: Körperliche Rollenfunktion				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,01 (9,92)	46,05 (9,86)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,54 (0,72)	5,88 (1,11)	0,66 [-1,63; 2,94]	0,572
SF-36: Körperliche Schmerzen				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	43,57 (11,68)	43,67 (11,56)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,82 (1,10)	8,05 (1,43)	3,77 [0,73; 6,80]	0,015 *
SF-36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,39 (10,14)	44,91 (9,05)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,63 (0,98)	5,20 (1,20)	2,43 [-0,16; 5,02]	0,066
SF-36: Vitalität				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	46,13 (8,84)	46,47 (9,45)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,29 (0,95)	6,66 (1,18)	1,62 [-0,90; 4,15]	0,208
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,09 (11,65)	40,48 (11,05)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	13,31 (0,87)	10,82 (1,22)	2,49 [0,16; 4,82]	0,036 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Emotionale Rollenfunktion				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,69 (13,24)	41,77 (11,83)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,40 (0,84)	8,09 (1,15)	2,31 [-0,11; 4,72]	0,061
SF-36: Psychisches Wohlbefinden				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	42,15 (10,70)	42,36 (10,60)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,45 (0,84)	9,13 (1,12)	0,32 [-2,08; 2,72]	0,792

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-6-1-1 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität hinsichtlich körperlicher Schmerzen und der sozialen Funktionsfähigkeit zugunsten von Secukinumab.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	64,27 (61,21)	55,56 (58,48)	1,15 [0,55; 2,44] 0,709	1,05 [0,81; 1,35] 0,721	0,03 [-0,13; 0,18] 0,726

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
SF-36: Psychischer Gesamtscore					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	70,53 (67,17)	60,07 (63,23)	1,23 [0,56; 2,69] 0,605	1,06 [0,84; 1,34] 0,604	0,04 [-0,11; 0,19] 0,607
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	41,54 (39,56)	38,80 (40,84)	0,77 [0,31; 1,93] 0,580	0,97 [0,68; 1,38] 0,862	-0,01 [-0,15; 0,13] 0,859
SF-36: Körperliche Rollenfunktion					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	58,14 (55,37)	50,84 (53,52)	0,88 [0,38; 2,02] 0,762	1,04 [0,78; 1,37] 0,804	0,02 [-0,13; 0,17] 0,812
SF-36: Körperliche Schmerzen					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	70,54 (67,18)	55,44 (58,36)	1,63 [0,75; 3,53] 0,213	1,15 [0,90; 1,47] 0,252	0,09 [-0,06; 0,24] 0,245
SF-36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	44,66 (42,53)	32,44 (34,15)	1,58 [0,75; 3,33] 0,225	1,25 [0,83; 1,89] 0,290	0,08 [-0,07; 0,24] 0,283
SF-36: Vitalität					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	52,29 (49,80)	40,75 (42,89)	1,32 [0,65; 2,70] 0,442	1,16 [0,82; 1,65] 0,390	0,07 [-0,09; 0,23] 0,388
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	68,54 (65,28)	56,44 (59,41)	1,65 [0,60; 4,56] 0,336	1,10 [0,86; 1,40] 0,443	0,06 [-0,09; 0,21] 0,442

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
SF-36: Emotionale Rollenfunktion					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	58,44 (55,66)	50,33 (52,98)	1,08 [0,43; 2,70] 0,871	1,05 [0,80; 1,39] 0,720	0,03 [-0,12; 0,18] 0,725
SF-36: Psychisches Wohlbefinden					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))†	58,65 (55,86)	51,30 (54,00)	1,08 [0,52; 2,21] 0,842	1,04 [0,79; 1,36] 0,801	0,02 [-0,13; 0,17] 0,806

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
†: Der Berechnung der Punktschätzer liegen die aus der Multiplen Imputation ermittelten Response-Häufigkeiten zugrunde. Diese wurden basierend auf dem gemittelten Scorewert über alle vervollständigten Datensätze bestimmt.

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-6-1-2 (9)

Die Analyse nach Multipler Imputation zeigt zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Anschließend an die Ergebnisse der Multiplen Imputation werden im Folgenden die Mittelwertdifferenz sowie die Häufigkeiten und Effektschätzer der As Observed Analyse für den Endpunkt SF-36 dargestellt.

As Observed Analyse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore				
N'	87	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,31 (8,14)	51,29 (7,90)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,62 (0,69)	4,80 (1,07)	0,82 [-1,47; 3,12]	0,478

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Psychischer Gesamtscore				
N'	87	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,93 (12,10)	42,42 (10,40)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,57 (0,85)	8,30 (1,35)	3,27 [0,41; 6,12]	0,025 *
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit				
N'	94	46		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	49,11 (8,30)	51,05 (7,90)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,57 (0,53)	4,78 (0,78)	-0,22 [-1,91; 1,48]	0,802
SF-36: Körperliche Rollenfunktion				
N'	98	46		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,04 (9,94)	48,37 (8,99)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,34 (0,63)	6,15 (0,96)	0,19 [-1,85; 2,23]	0,854
SF-36: Körperliche Schmerzen				
N'	98	46		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	43,53 (11,56)	45,91 (11,59)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,13 (1,02)	10,85 (1,55)	1,28 [-2,00; 4,56]	0,441
SF-36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
N'	93	45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,62 (10,39)	46,38 (9,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,56 (0,93)	5,58 (1,39)	1,97 [-1,04; 4,98]	0,197
SF-36: Vitalität				
N'	98	45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	46,17 (8,96)	47,91 (9,12)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,08 (0,93)	7,32 (1,44)	1,76 [-1,27; 4,78]	0,252

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit				
N'	94	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,49 (11,83)	41,72 (10,67)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	13,00 (0,74)	10,98 (1,17)	2,02 [-0,41; 4,46]	0,102
SF-36: Emotionale Rollenfunktion				
N'	98	46		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,54 (13,17)	43,83 (11,39)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,30 (0,77)	8,33 (1,18)	1,97 [-0,50; 4,44]	0,117
SF-36: Psychisches Wohlbefinden				
N'	98	45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	42,30 (10,56)	43,72 (9,68)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,52 (0,78)	8,20 (1,19)	1,32 [-1,18; 3,83]	0,297

N': Anzahl der Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-1-1 (7)

In der As Observed Analyse konnte der SF-36 Score in der Summenskala psychischer Gesamtscore unter Secukinumab statistisch signifikant stärker verbessert werden als unter Fumarsäureestern.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore					
N'	87	41			
Anzahl Responder (n(%))	53 (60,92)	22 (53,66)	0,95 [0,41; 2,22] 0,909	1,14 [0,82; 1,58] 0,452	0,07 [-0,11; 0,26] 0,439
SF-36: Psychischer Gesamtscore					
N'	87	41			
Anzahl Responder (n(%))	58 (66,67)	26 (63,41)	0,97 [0,40; 2,31] 0,938	1,05 [0,80; 1,39] 0,722	0,03 [-0,15; 0,21] 0,720
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit					
N'	94	46			
Anzahl Responder (n(%))	37 (39,36)	17 (36,96)	0,46 [0,15; 1,42] 0,176	1,07 [0,68; 1,68] 0,785	0,02 [-0,15; 0,19] 0,783
SF-36: Körperliche Rollenfunktion					
N'	98	46			
Anzahl Responder (n(%))	54 (55,10)	23 (50,00)	0,71 [0,29; 1,73] 0,455	1,10 [0,78; 1,55] 0,575	0,05 [-0,12; 0,23] 0,567
SF-36: Körperliche Schmerzen					
N'	98	46			
Anzahl Responder (n(%))	67 (68,37)	30 (65,22)	0,85 [0,35; 2,11] 0,734	1,05 [0,82; 1,35] 0,712	0,03 [-0,13; 0,20] 0,709
SF-36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
N'	93	45			
Anzahl Responder (n(%))	39 (41,94)	15 (33,33)	1,39 [0,62; 3,15] 0,425	1,26 [0,78; 2,03] 0,346	0,09 [-0,08; 0,26] 0,322
SF-36: Vitalität					
N'	98	45			
Anzahl Responder (n(%))	50 (51,02)	18 (40,00)	1,37 [0,62; 3,00] 0,433	1,28 [0,85; 1,92] 0,241	0,11 [-0,06; 0,28] 0,215

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit					
N'	94	43			
Anzahl Responder (n(%))	60 (63,83)	26 (60,47)	1,08 [0,35; 3,34] 0,899	1,06 [0,79; 1,40] 0,710	0,03 [-0,14; 0,21] 0,707
SF-36: Emotionale Rollenfunktion					
N'	98	46			
Anzahl Responder (n(%))	55 (56,12)	24 (52,17)	0,68 [0,25; 1,86] 0,455	1,08 [0,78; 1,49] 0,662	0,04 [-0,14; 0,21] 0,658
SF-36: Psychisches Wohlbefinden					
N'	98	45			
Anzahl Responder (n(%))	55 (56,12)	23 (51,11)	1,11 [0,50; 2,45] 0,802	1,10 [0,79; 1,54] 0,584	0,05 [-0,13; 0,23] 0,577

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-1-2 (7)

In der As Observed Analyse wurde zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen beobachtet.

Im Anschluss an die Ergebnisse der As Observed Analyse werden in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt SF-36 aufgezeigt.

Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Körperlicher Gesamtscore				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,95; 1,08]	1,05 [0,95; 3,65]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,84 [3,71; 5,59]	5,55 [3,68; 5,75]	0,90 [0,58; 1,42]	0,663
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Psychischer Gesamtscore				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [0,95; 1,02]	0,95 [0,95; 1,08]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,71 [3,61; 3,88]	3,71 [2,89; 5,26]	0,78 [0,50; 1,22]	0,278
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Körperliche Funktionsfähigkeit				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	3,71 [0,99; 3,84]	2,73 [0,99; 3,71]		
50%-Quantil [95%-KI]	5,78 [5,55; -]	-	1,02 [0,59; 1,75]	0,955
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Körperliche Rollenfunktion				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [0,95; 0,99]	1,22 [0,95; 3,68]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,71 [1,02; 5,55]	3,91 [3,68; -]	1,10 [0,69; 1,74]	0,689
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Körperliche Schmerzen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [-; -]	0,99 [0,95; 1,22]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,05 [0,95; 3,71]	3,71 [3,06; 5,52]	1,39 [0,93; 2,08]	0,109

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,95; 3,71]	3,12 [0,99; 3,91]		
50%-Quantil [95%-KI]	5,59 [3,75; 5,78]	5,68 [4,07; -]	1,16 [0,69; 1,93]	0,580
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Vitalität				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,95; 3,68]	3,65 [0,95; 3,81]		
50%-Quantil [95%-KI]	4,17 [3,71; 5,55]	5,75 [5,26; -]	1,49 [0,90; 2,46]	0,125
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Soziale Funktionsfähigkeit				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,95; 1,02]	0,99 [0,95; 2,89]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,71 [3,68; 5,45]	3,71 [3,61; 5,49]	0,99 [0,63; 1,54]	0,955
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Emotionale Rollenfunktion				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [0,95; 1,02]	0,95 [0,95; 1,02]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,75 [1,18; 4,53]	3,68 [1,87; -]	0,82 [0,52; 1,30]	0,403
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Psychisches Wohlbefinden				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,95; 1,61]	0,95 [0,95; 1,08]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,71 [3,71; 4,17]	3,71 [2,17; 5,55]	0,81 [0,52; 1,25]	0,332

N': Anzahl der Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für HR:

Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-1-3 (7)

Die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten SF-36 Response zeigt in keiner der Domänen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Therapie mit Secukinumab und Fumarsäureestern.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier-Kurven der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt SF-36 Response grafisch dargestellt.

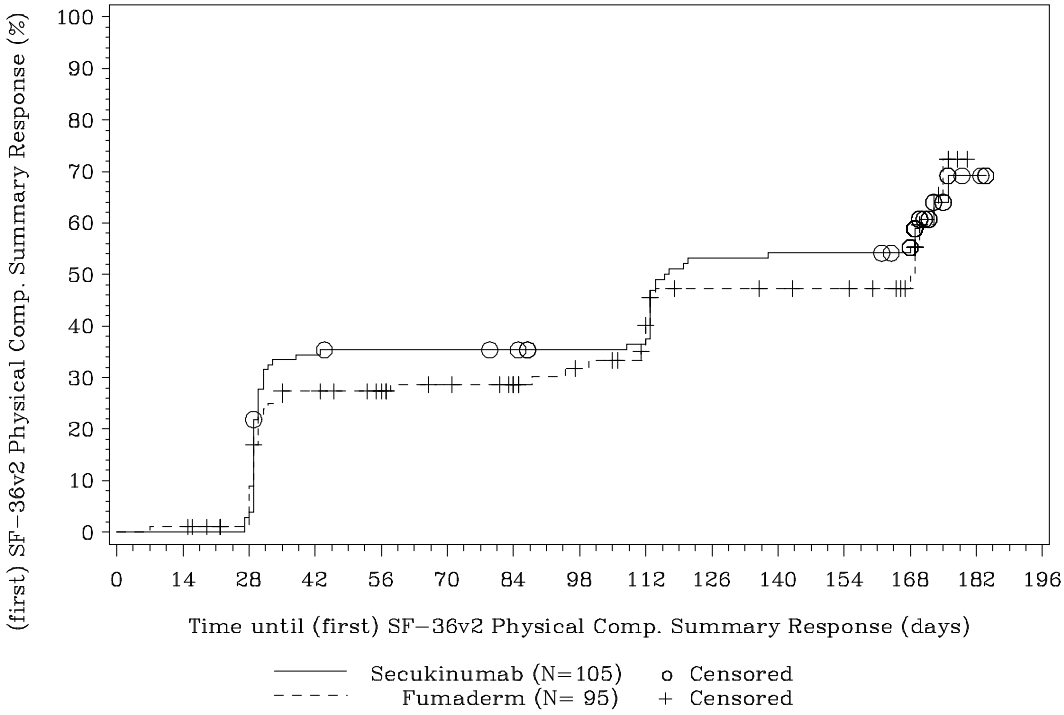


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperlicher Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

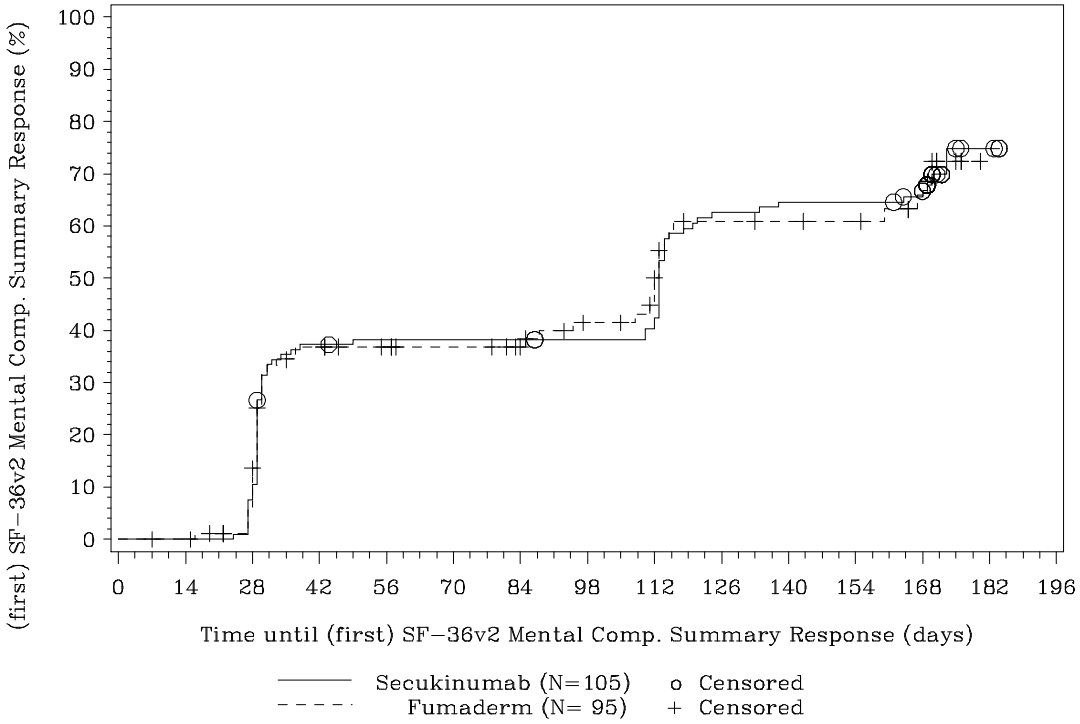


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Psychischer Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

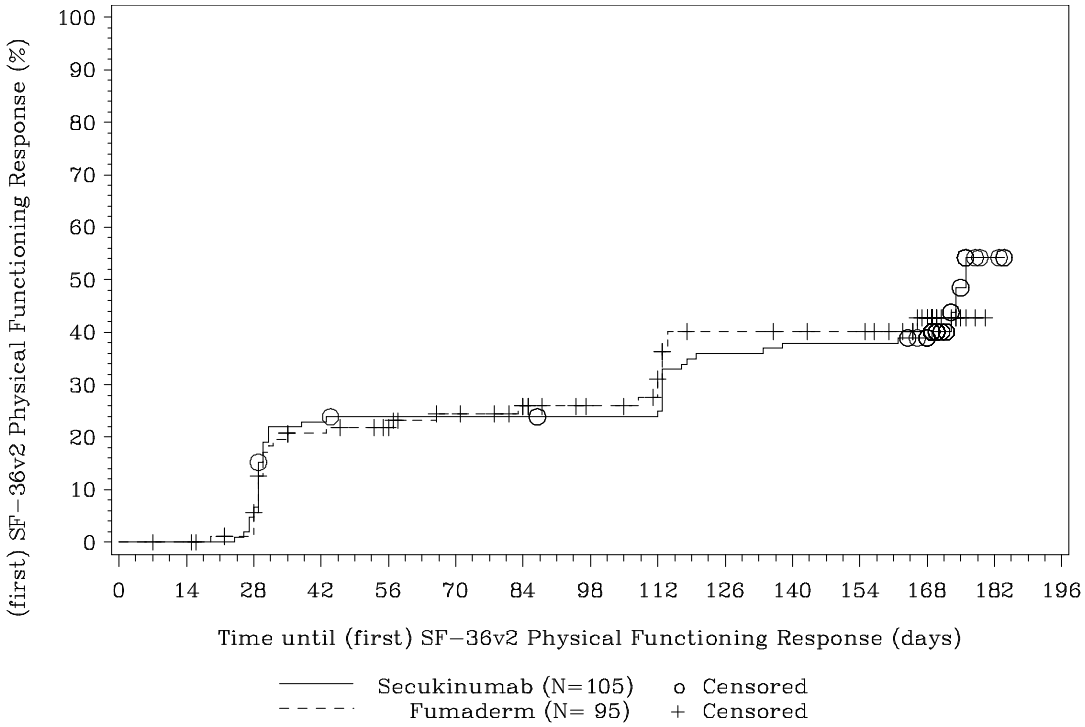


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

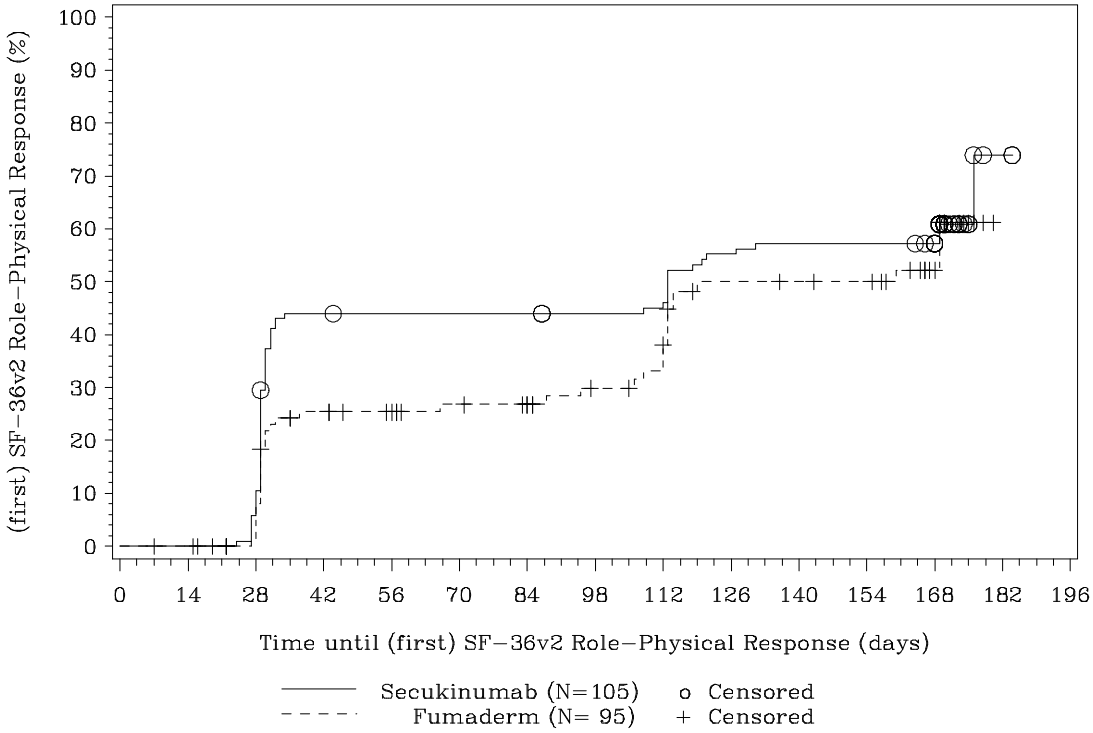


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

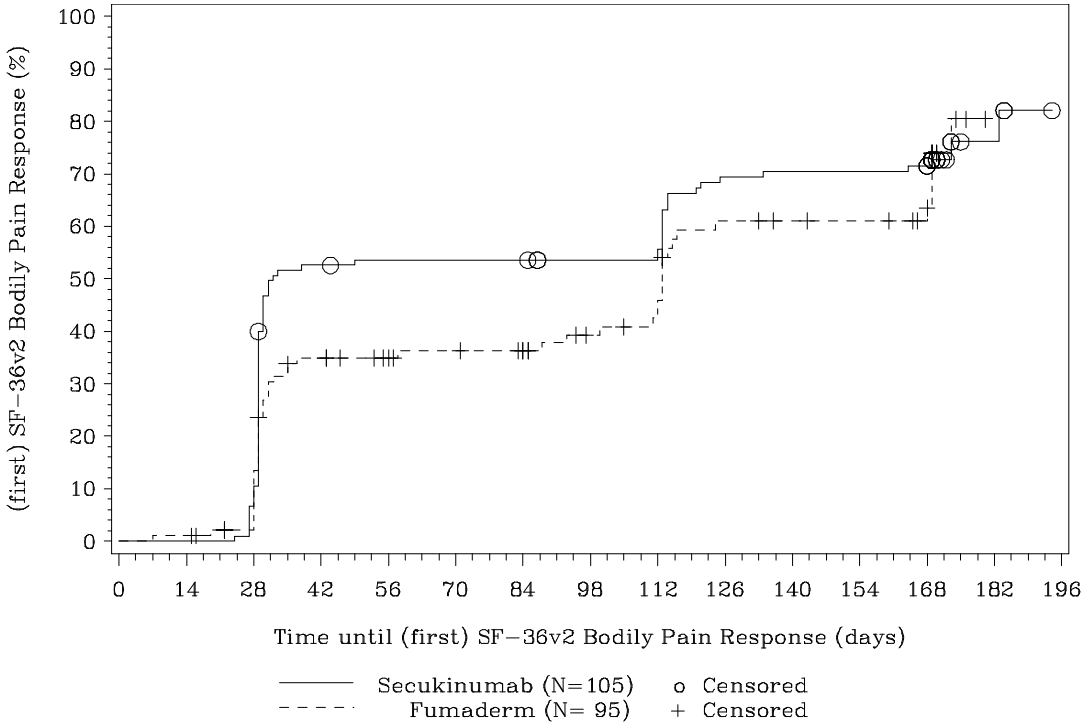


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

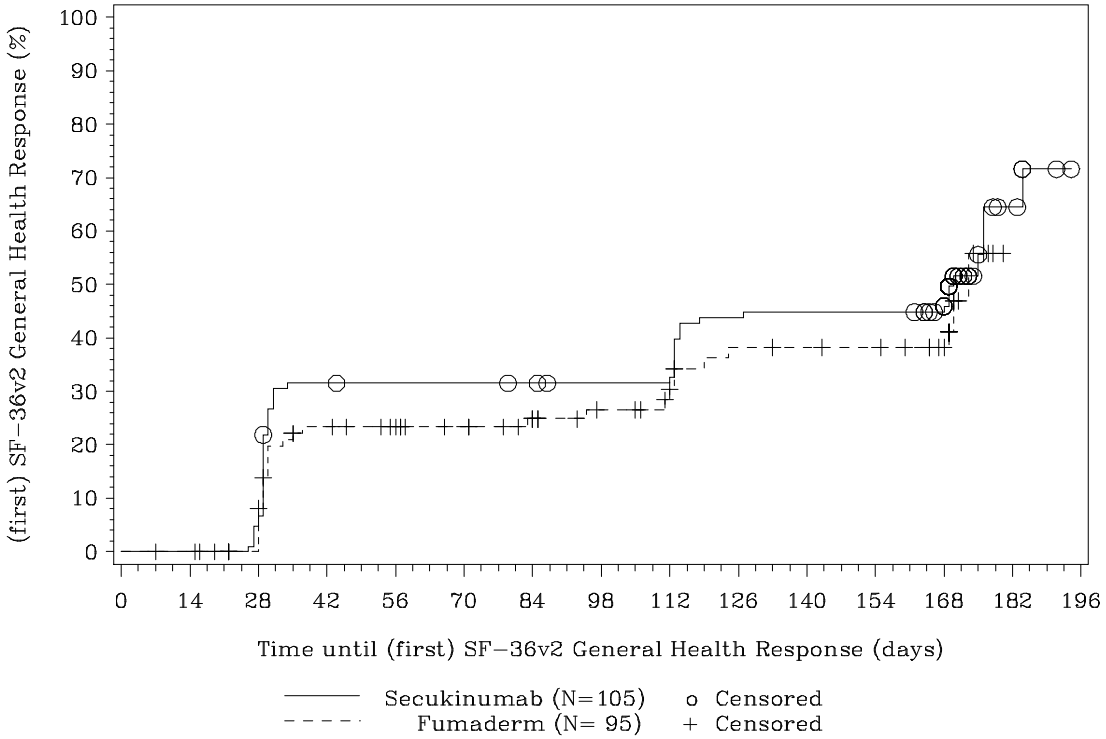


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

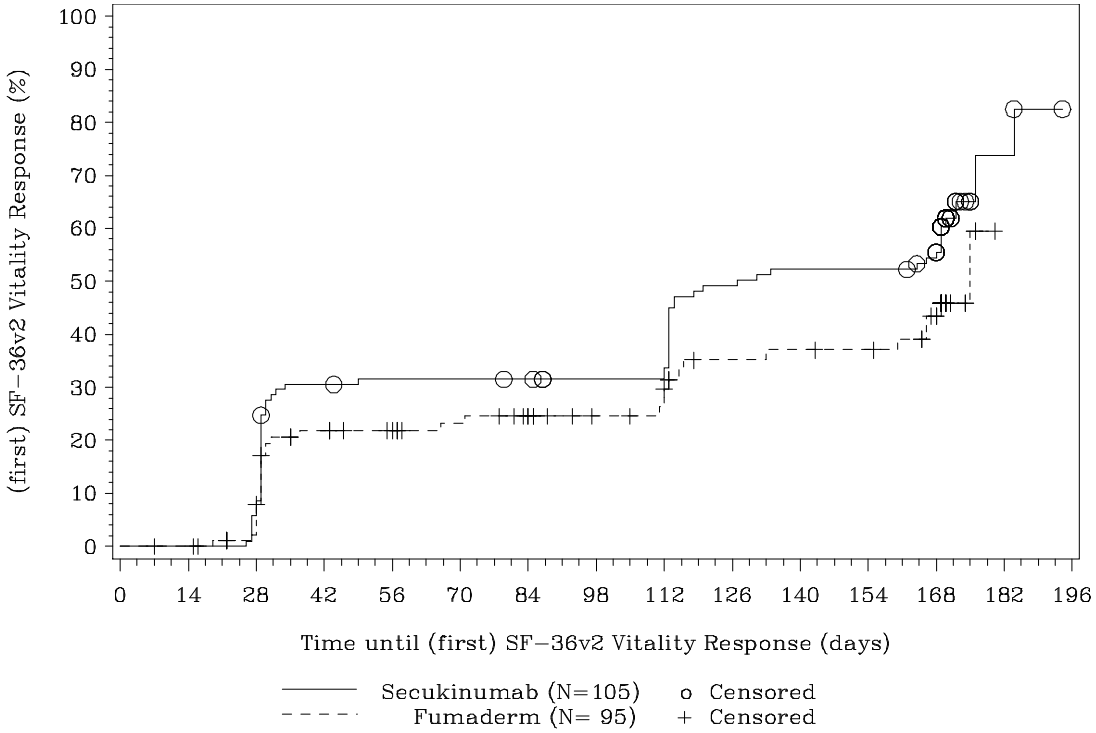


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

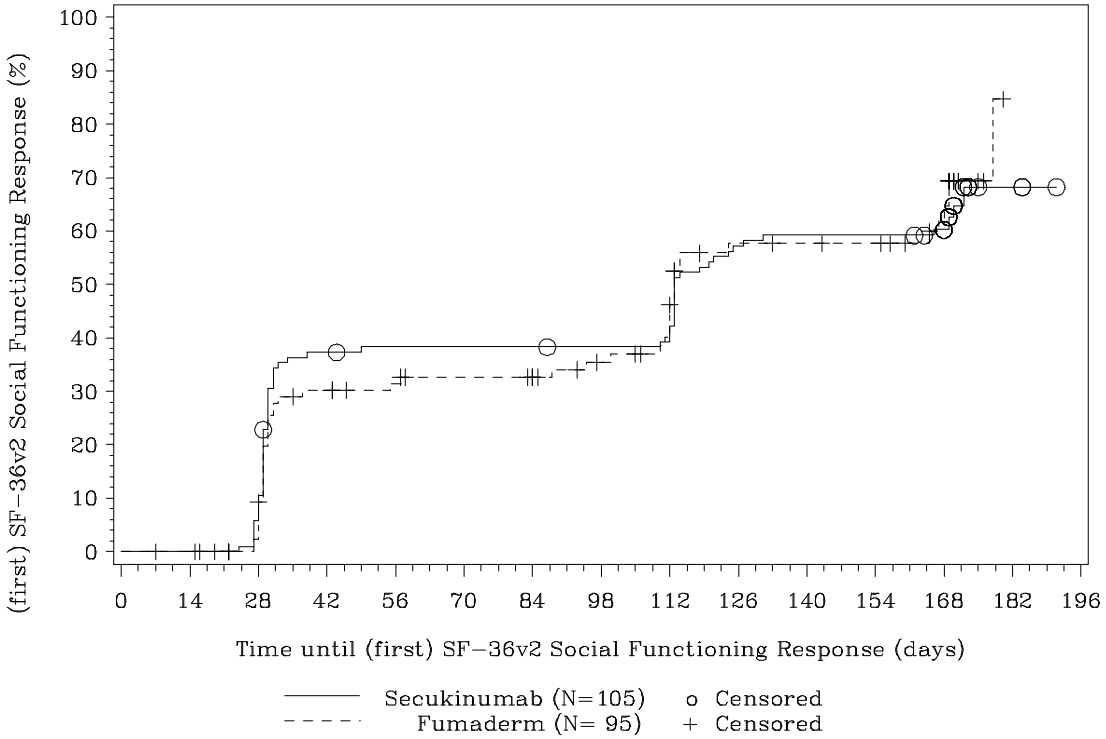


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

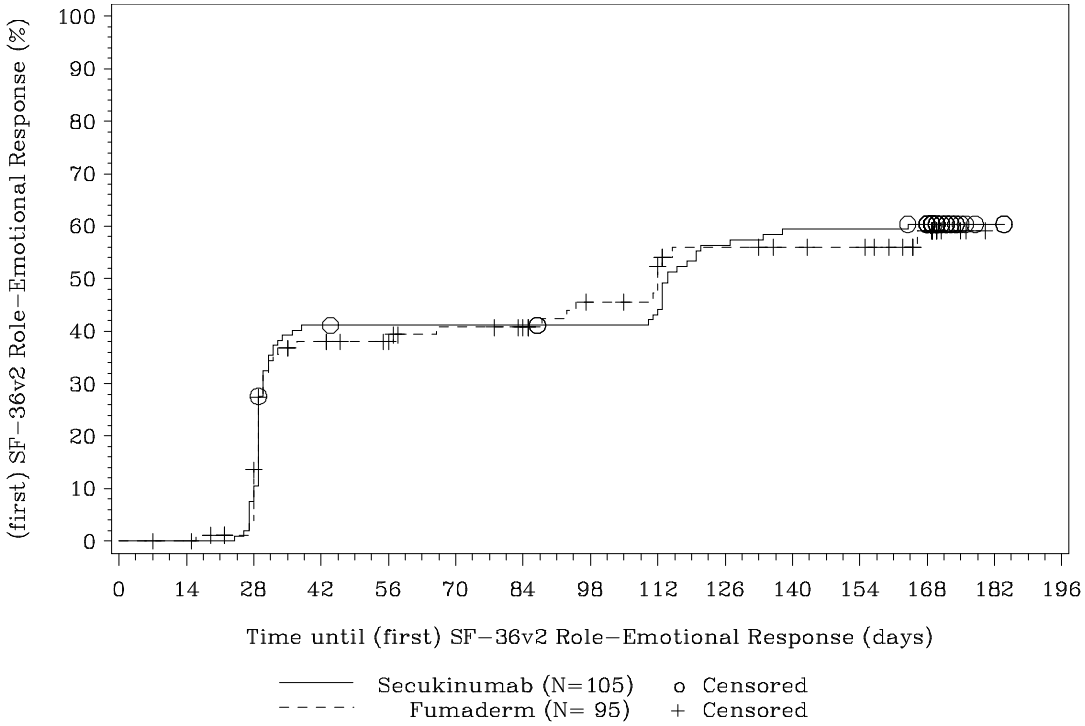


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

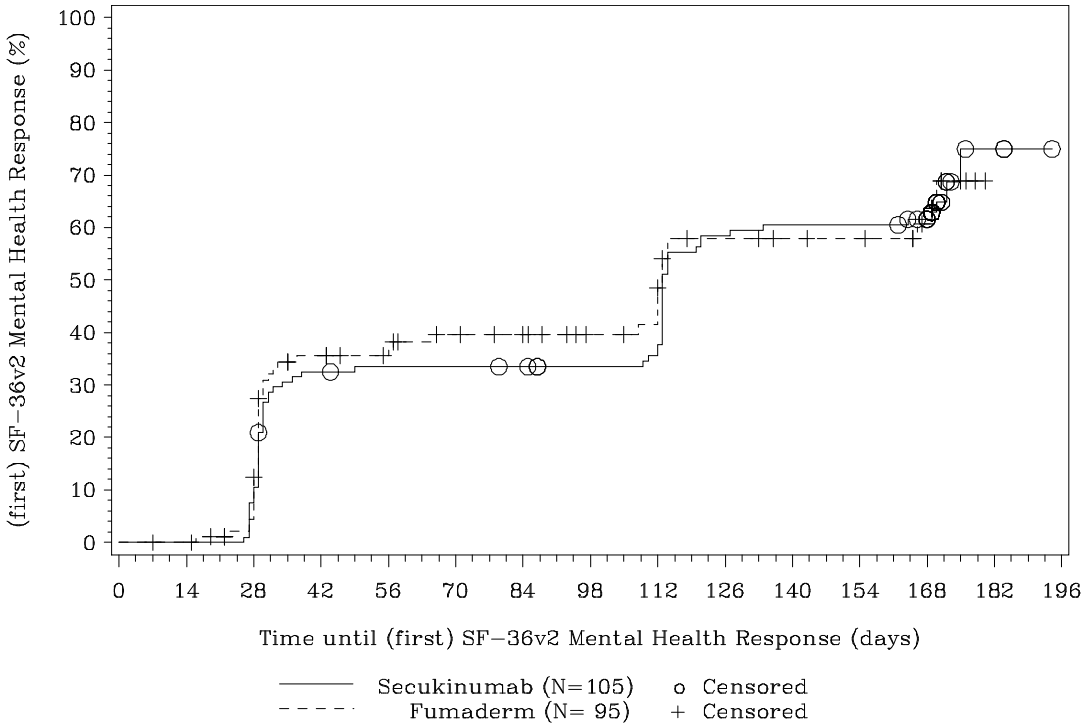


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SF-36 Response: Psychisches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 24)

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt weder in den Summenskalen noch in einer der einzelnen Domänen einen wesentlichen Unterschied zwischen der Response unter Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern.

Nach den tabellarischen Ergebnissen und den Kaplan-Meier-Schätzern der Ereigniszeitanalyse werden im Folgenden die Ergebnisse der LOCF-Analyse für den Endpunkt SF-36 dargestellt.

LOCF-Analyse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore				
N'	97	88		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,28 (8,32)	48,64 (8,82)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,21 (0,77)	2,17 (0,82)	3,04 [1,08; 5,01]	0,003 *
SF-36: Psychischer Gesamtscore				
N'	97	88		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,91 (12,11)	40,55 (11,28)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,85 (1,03)	5,56 (1,10)	4,28 [1,67; 6,90]	0,001 *
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit				
N'	102	92		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	49,10 (8,25)	49,24 (8,92)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,24 (0,65)	2,60 (0,71)	1,64 [-0,04; 3,32]	0,056
SF-36: Körperliche Rollenfunktion				
N'	104	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,00 (9,94)	46,05 (9,89)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,72 (0,78)	2,72 (0,87)	3,00 [0,99; 5,00]	0,004 *
SF-36: Körperliche Schmerzen				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	43,57 (11,68)	43,67 (11,56)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,20 (1,16)	4,97 (1,28)	6,23 [3,29; 9,17]	<0,001 *
SF-36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
N'	102	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,36 (10,16)	44,91 (9,05)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,51 (0,96)	2,58 (1,03)	3,92 [1,56; 6,29]	0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Vitalität				
N'	104	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	46,12 (8,86)	46,47 (9,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,65 (0,93)	4,38 (1,03)	3,28 [0,90; 5,65]	0,007 *
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit				
N'	102	94		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,14 (11,65)	40,38 (11,03)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,61 (0,93)	7,35 (1,03)	5,26 [2,90; 7,62]	<0,001 *
SF-36: Emotionale Rollenfunktion				
N'	104	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,67 (13,25)	41,77 (11,83)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,56 (0,95)	4,54 (1,06)	5,02 [2,59; 7,44]	<0,001 *
SF-36: Psychisches Wohlbefinden				
N'	105	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	42,15 (10,70)	42,36 (10,60)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,36 (0,97)	5,51 (1,07)	2,85 [0,40; 5,31]	0,023 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-1-1 (8)

In der LOCF-Analyse konnte der SF-36 Score in den beiden Summenskalen sowie sieben der acht Subskalen bis Woche 24 unter Secukinumab statistisch signifikant stärker erhöht werden als unter der Behandlung mit Fumarsäureestern. Dies verdeutlicht den positiven Effekt von Secukinumab auf die Lebensqualität der Patienten.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore					
N'	97	88			
Anzahl Responder (n(%))	56 (57,73)	38 (43,18)	1,86 [1,00; 3,46] 0,049 *	1,34 [1,00; 1,79] 0,053	0,15 [0,00; 0,29] 0,046 *
SF-36: Psychischer Gesamtscore					
N'	97	88			
Anzahl Responder (n(%))	62 (63,92)	44 (50,00)	1,98 [1,03; 3,83] 0,042 *	1,28 [0,99; 1,65] 0,061	0,14 [-0,00; 0,28] 0,054
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit					
N'	102	92			
Anzahl Responder (n(%))	39 (38,24)	29 (31,52)	1,47 [0,68; 3,16] 0,329	1,21 [0,82; 1,79] 0,331	0,07 [-0,07; 0,20] 0,325
SF-36: Körperliche Rollenfunktion					
N'	104	93			
Anzahl Responder (n(%))	55 (52,88)	35 (37,63)	1,95 [1,01; 3,75] 0,047 *	1,41 [1,02; 1,93] 0,036 *	0,15 [0,02; 0,29] 0,030 *
SF-36: Körperliche Schmerzen					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))	68 (64,76)	47 (49,47)	2,13 [1,13; 4,03] 0,020 *	1,31 [1,02; 1,68] 0,033 *	0,15 [0,02; 0,29] 0,027 *
SF-36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
N'	102	95			
Anzahl Responder (n(%))	42 (41,18)	20 (21,05)	2,94 [1,51; 5,75] 0,002 *	1,96 [1,24; 3,08] 0,004 *	0,20 [0,08; 0,33] 0,002 *
SF-36: Vitalität					
N'	104	93			
Anzahl Responder (n(%))	50 (48,08)	27 (29,03)	2,46 [1,30; 4,64] 0,005 *	1,66 [1,14; 2,41] 0,008 *	0,19 [0,06; 0,32] 0,005 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit					
N'	102	94			
Anzahl Responder (n(%))	65 (63,73)	43 (45,74)	3,60 [1,62; 8,01] 0,002 *	1,39 [1,07; 1,81] 0,014 *	0,18 [0,04; 0,32] 0,010 *
SF-36: Emotionale Rollenfunktion					
N'	104	95			
Anzahl Responder (n(%))	57 (54,81)	39 (41,05)	2,13 [1,03; 4,42] 0,041 *	1,34 [0,99; 1,80] 0,057	0,14 [-0,00; 0,28] 0,050
SF-36: Psychisches Wohlbefinden					
N'	105	95			
Anzahl Responder (n(%))	56 (53,33)	37 (38,95)	2,00 [1,07; 3,75] 0,030 *	1,37 [1,01; 1,86] 0,046 *	0,14 [0,01; 0,28] 0,039 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-1-2 (8)

In der LOCF-Analyse wurde unter Secukinumab zu Woche 24 für sechs der acht Subskalen ein statistisch signifikant höherer Anteil an SF-36 Respondern beobachtet als unter Behandlung mit Fumarsäureestern.

In der LOCF-Analyse zeigt sich die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern bezüglich der beiden Gesamtscores des SF-36. In der konservativen Methode der As Observed Analyse zeigt sich im psychischen Gesamtscore ebenfalls eine Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse ((S)UE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. (S)UE wurden mit MedDRA kodiert. (S)UE wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Somit liegen für diesen Endpunkt nur As Observed Analysen und Ereigniszeitanalysen vor. Folgende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 wurden analysiert und berichtet: • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse unerwünschter Ereignisse • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse unerwünschter Ereignisse nach primärer SOC • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse häufiger (≥ 5%) nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach PT

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457ADE06	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse insgesamt als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Darauffolgend werden die unerwünschten Ereignisse nach primärer SOC aufgeschlüsselt gezeigt. Anschließend erfolgt eine detaillierte Betrachtung der nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach PT.

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass Secukinumab über ein günstiges Sicherheitsprofil verfügt: Statistisch signifikante Unterschiede finden sich sowohl bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse als auch hinsichtlich einzelner unerwünschter Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse					
Anzahl Patienten (n(%))	88 (83,81)	90 (94,74)	0,29 [0,10; 0,81] 0,019 *	0,88 [0,80; 0,97] 0,013 *	-0,11 [-0,19; -0,03] 0,010 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-2 (7)

In der Analyse unterschieden sich die Studiengruppen bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab voneinander.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,26 [0,13; 0,30]	0,07 [0,03; 0,13]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,76 [0,43; 1,25]	0,33 [0,20; 0,46]	0,56 [0,39; 0,79]	0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-3 (7)

Auch in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern für die Zeit bis zum Eintreten des ersten unerwünschten Ereignisses (UE-freie Zeit).

Unerwünschte Ereignisse nach primärer SOC

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach primärer SOC (System-Organ-Class)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse					
Anzahl Patienten (n(%))	88 (83,81)	90 (94,74)	0,29 [0,10; 0,81] 0,019 *	0,88 [0,80; 0,97] 0,013 *	-0,11 [-0,19; -0,03] 0,010 *
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Anzahl Patienten (n(%))	66 (62,86)	51 (53,68)	1,46 [0,83; 2,57] 0,189	1,17 [0,92; 1,49] 0,193	0,09 [-0,04; 0,23] 0,187
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Anzahl Patienten (n(%))	23 (21,90)	81 (85,26)	0,05 [0,02; 0,10] <0,001 *	0,26 [0,18; 0,37] <0,001 *	-0,63 [-0,74; -0,53] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gefäßerkrankungen					
Anzahl Patienten (n(%))	9 (8,57)	41 (43,16)	0,12 [0,06; 0,27] <0,001 *	0,20 [0,10; 0,39] <0,001 *	-0,35 [-0,46; -0,23] <0,001 *
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes					
Anzahl Patienten (n(%))	20 (19,05)	25 (26,32)	0,66 [0,34; 1,28] 0,221	0,72 [0,43; 1,22] 0,222	-0,07 [-0,19; 0,04] 0,220
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Anzahl Patienten (n(%))	6 (5,71)	35 (36,84)	0,10 [0,04; 0,26] <0,001 *	0,16 [0,07; 0,35] <0,001 *	-0,31 [-0,42; -0,20] <0,001 *
Erkrankungen des Nervensystems					
Anzahl Patienten (n(%))	20 (19,05)	19 (20,00)	0,94 [0,47; 1,90] 0,865	0,95 [0,54; 1,67] 0,865	-0,01 [-0,12; 0,10] 0,865
Untersuchungen					
Anzahl Patienten (n(%))	12 (11,43)	20 (21,05)	0,48 [0,22; 1,05] 0,067	0,54 [0,28; 1,05] 0,070	-0,10 [-0,20; 0,01] 0,065
Muskuloskelettale Erkrankungen und Erkrankunges des Bindegewebes					
Anzahl Patienten (n(%))	16 (15,24)	12 (12,63)	1,24 [0,56; 2,78] 0,596	1,21 [0,60; 2,42] 0,597	0,03 [-0,07; 0,12] 0,594
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Anzahl Patienten (n(%))	16 (15,24)	11 (11,58)	1,37 [0,60; 3,13] 0,451	1,32 [0,64; 2,69] 0,452	0,04 [-0,06; 0,13] 0,446
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Anzahl Patienten (n(%))	12 (11,43)	7 (7,37)	1,62 [0,61; 4,31] 0,332	1,55 [0,64; 3,78] 0,334	0,04 [-0,04; 0,12] 0,322
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Anzahl Patienten (n(%))	11 (10,48)	4 (4,21)	2,66 [0,82; 8,66] 0,104	2,49 [0,82; 7,55] 0,108	0,06 [-0,01; 0,13] 0,084
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Anzahl Patienten (n(%))	7 (6,67)	5 (5,26)	1,29 [0,39; 4,20] 0,677	1,27 [0,42; 3,86] 0,677	0,01 [-0,05; 0,08] 0,675
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Anzahl Patienten (n(%))	3 (2,86)	5 (5,26)	0,53 [0,12; 2,28] 0,393	0,54 [0,13; 2,21] 0,394	-0,02 [-0,08; 0,03] 0,392
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Anzahl Patienten (n(%))	3 (2,86)	2 (2,11)	1,37 [0,22; 8,37] 0,735	1,36 [0,23; 7,95] 0,735	0,01 [-0,04; 0,05] 0,732
Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Anzahl Patienten (n(%))	3 (2,86)	1 (1,05)	2,76 [0,28; 27,04] 0,382	2,71 [0,29; 25,65] 0,384	0,02 [-0,02; 0,06] 0,351
Psychiatrische Erkrankungen					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	4 (4,21)	-	0,10 [0,01; 1,84] 0,122	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,041 *
Augenerkrankungen					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	1 (1,05)	1,83 [0,16; 20,46] 0,626	1,81 [0,17; 19,64] 0,626	0,01 [-0,02; 0,04] 0,615
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	1 (1,05)	1,83 [0,16; 20,46] 0,626	1,81 [0,17; 19,64] 0,626	0,01 [-0,02; 0,04] 0,615
Herzerkrankungen					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	1 (1,05)	0,90 [0,06; 14,65] 0,943	0,90 [0,06; 14,26] 0,943	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,943
Erkrankungen des Immunsystems					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	1 (1,05)	0,90 [0,06; 14,65] 0,943	0,90 [0,06; 14,26] 0,943	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,943
Endokrine Erkrankungen					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Leber- und Gallenerkrankungen					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Produktprobleme					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-4 (7)

In der Analyse der unerwünschten Ereignisse nach primärer SOC unterscheidet sich die Anzahl betroffener Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt, mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, mit Gefäßerkrankungen und mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant voneinander zugunsten von Secukinumab.

Bis auf die Risikodifferenz bei psychiatrischen Erkrankungen (zugunsten von Secukinumab) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der anderen unerwünschten Ereignisse nach primärer SOC vor.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse nach primärer SOC (System-Organ-Class)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,26 [0,13; 0,30]	0,07 [0,03; 0,13]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,76 [0,43; 1,25]	0,33 [0,20; 0,46]	0,56 [0,39; 0,79]	0,001 *
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,56; 1,38]	1,51 [1,05; 2,23]		
50%-Quantil [95%-KI]	2,83 [1,68; 5,09]	2,86 [2,53; 4,37]	1,11 [0,74; 1,67]	0,610
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	0,36 [0,16; 0,53]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	0,79 [0,62; 1,28]	0,09 [0,05; 0,17]	<0,001 *
Gefäßerkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	0,72 [0,20; 1,38]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,17 [0,08; 0,35]	<0,001 *
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	3,81 [1,02; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,59 [0,32; 1,10]	0,098
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	1,87 [1,38; 2,83]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,11 [0,05; 0,26]	<0,001 *
Erkrankungen des Nervensystems				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,93 [0,48; 1,79]	0,824
Untersuchungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,52 [0,25; 1,09]	0,085
Muskuloskelettale Erkrankungen und Erkrankungen des Bindegewebes				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,93 [0,42; 2,04]	0,853
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,35 [0,57; 3,20]	0,492
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,97 [0,68; 5,71]	0,212
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,88 [0,58; 6,09]	0,294
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,23 [0,39; 3,93]	0,724
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,55 [0,13; 2,35]	0,420
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	3,03 [0,29; 31,41]	0,353
Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	2,40 [0,25; 23,15]	0,450
Psychiatrische Erkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Augenerkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,88 [0,17; 20,82]	0,605
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,71 [0,04; 11,79]	0,809
Herzerkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,73 [0,05; 11,71]	0,824
Erkrankungen des Immunsystems				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,97 [0,06; 16,01]	0,981
Endokrine Erkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Produktprobleme				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-5 (7)

Auch die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach primärer SOC zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern hinsichtlich der Anzahl betroffener Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt, mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, mit Gefäßerkrankungen und mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.

Bezüglich aller anderen unerwünschten Ereignisse nach primärer SOC liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit den häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (≥ 5%) nach PT

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse					
Anzahl Patienten (n(%))	88 (83,81)	88 (92,63)	0,41 [0,16; 1,04] 0,061	0,90 [0,82; 1,00] 0,053	-0,09 [-0,18; -0,00] 0,049 *
Nasopharyngitis					
Anzahl Patienten (n(%))	54 (51,43)	40 (42,11)	1,46 [0,83; 2,55] 0,188	1,22 [0,90; 1,65] 0,192	0,09 [-0,04; 0,23] 0,185
Diarrhö					
Anzahl Patienten (n(%))	7 (6,67)	48 (50,53)	0,07 [0,03; 0,17] <0,001 *	0,13 [0,06; 0,28] <0,001 *	-0,44 [-0,55; -0,33] <0,001 *
Oberbauchschmerzen					
Anzahl Patienten (n(%))	3 (2,86)	37 (38,95)	0,05 [0,01; 0,16] <0,001 *	0,07 [0,02; 0,23] <0,001 *	-0,36 [-0,46; -0,26] <0,001 *
Flush					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	34 (35,79)	0,02 [0,00; 0,13] <0,001 *	0,03 [0,00; 0,19] <0,001 *	-0,35 [-0,45; -0,25] <0,001 *
Kopfschmerzen					
Anzahl Patienten (n(%))	15 (14,29)	15 (15,79)	0,89 [0,41; 1,93] 0,766	0,90 [0,47; 1,75] 0,766	-0,02 [-0,11; 0,08] 0,767
Lymphopenie					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	23 (24,21)	0,06 [0,01; 0,27] <0,001 *	0,08 [0,02; 0,32] <0,001 *	-0,22 [-0,31; -0,13] <0,001 *
Übelkeit					
Anzahl Patienten (n(%))	3 (2,86)	20 (21,05)	0,11 [0,03; 0,38] 0,001 *	0,14 [0,04; 0,44] 0,001 *	-0,18 [-0,27; -0,09] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Eosinophilie					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	17 (17,89)	0,04 [0,01; 0,34] 0,003 *	0,05 [0,01; 0,39] 0,004 *	-0,17 [-0,25; -0,09] <0,001 *
Pruritus					
Anzahl Patienten (n(%))	7 (6,67)	8 (8,42)	0,78 [0,27; 2,23] 0,639	0,79 [0,30; 2,10] 0,639	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,640
Bauchschmerzen					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	11 (11,58)	0,15 [0,03; 0,69] 0,015 *	0,16 [0,04; 0,72] 0,017 *	-0,10 [-0,17; -0,03] 0,006 *
Arthralgie					
Anzahl Patienten (n(%))	6 (5,71)	4 (4,21)	1,38 [0,38; 5,04] 0,627	1,36 [0,39; 4,66] 0,628	0,02 [-0,04; 0,08] 0,623
Fatigue					
Anzahl Patienten (n(%))	4 (3,81)	6 (6,32)	0,59 [0,16; 2,15] 0,421	0,60 [0,18; 2,07] 0,422	-0,03 [-0,09; 0,04] 0,421
Hämaturie					
Anzahl Patienten (n(%))	6 (5,71)	3 (3,16)	1,86 [0,45; 7,65] 0,390	1,81 [0,47; 7,03] 0,392	0,03 [-0,03; 0,08] 0,376
Harnwegsinfekt					
Anzahl Patienten (n(%))	6 (5,71)	3 (3,16)	1,86 [0,45; 7,65] 0,390	1,81 [0,47; 7,03] 0,392	0,03 [-0,03; 0,08] 0,376
Erbrechen					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	7 (7,37)	0,24 [0,05; 1,21] 0,084	0,26 [0,06; 1,21] 0,086	-0,05 [-0,11; 0,00] 0,068
Hitzewallung					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	7 (7,37)	0,12 [0,01; 1,00] 0,050	0,13 [0,02; 1,03] 0,053	-0,06 [-0,12; -0,01] 0,024 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Völlegefühl					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	6 (6,32)	0,14 [0,02; 1,21] 0,074	0,15 [0,02; 1,23] 0,077	-0,05 [-0,11; -0,00] 0,045 *
Erhöhung der Serumkreatininkonzentration					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	6 (6,32)	0,14 [0,02; 1,21] 0,074	0,15 [0,02; 1,23] 0,077	-0,05 [-0,11; -0,00] 0,045 *
Bluthochdruck					
Anzahl Patienten (n(%))	6 (5,71)	1 (1,05)	5,70 [0,67; 48,21] 0,110	5,43 [0,67; 44,27] 0,114	0,05 [-0,00; 0,10] 0,062
Leukozytose					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	5 (5,26)	0,35 [0,07; 1,85] 0,216	0,36 [0,07; 1,82] 0,218	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,205
Leukopenie					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	5 (5,26)	0,17 [0,02; 1,51] 0,112	0,18 [0,02; 1,52] 0,116	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,082
Flatulenz					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	5 (5,26)	-	0,08 [0,00; 1,47] 0,089	-0,05 [-0,10; -0,01] 0,022 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-6 (7)

Hinsichtlich der häufigsten (≥ 5%) nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschieden sich die Anzahl betroffener Patienten bezüglich Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Flush, Lymphopenie, Übelkeit, Eosinophilie und Bauchschmerzen in beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab voneinander. Bezüglich aller anderen häufigen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach PT liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (≥ 5%) nach PT

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,26 [0,13; 0,36]	0,07 [0,03; 0,13]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,76 [0,43; 1,25]	0,33 [0,20; 0,49]	0,57 [0,41; 0,81]	0,002 *
Nasopharyngitis				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	1,58 [0,85; 2,04]	2,04 [1,41; 2,53]		
50%-Quantil [95%-KI]	5,26 [2,96; -]	4,50 [2,86; -]	0,99 [0,64; 1,54]	0,980
Diarrhö				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	0,72 [0,56; 0,92]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	2,07 [1,12; -]	0,06 [0,02; 0,16]	<0,001 *
Oberbauchschmerzen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	1,35 [0,76; 2,17]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,06 [0,02; 0,19]	<0,001 *
Flush				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	1,18 [0,69; 2,79]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,02 [0,00; 0,16]	<0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Kopfschmerzen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,81 [0,39; 1,71]	0,586
Lymphopenie				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	3,71 [2,56; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,06 [0,01; 0,25]	<0,001 *
Übelkeit				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,13 [0,04; 0,44]	0,001 *
Eosinophilie				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,04 [0,01; 0,33]	0,002 *
Pruritus				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,85 [0,28; 2,55]	0,769

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Bauchschmerzen				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,06 [0,01; 0,45]	0,006 *
Arthralgie				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,89 [0,24; 3,34]	0,860
Fatigue				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,38 [0,09; 1,52]	0,171
Hämaturie				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	1,92 [0,47; 7,77]	0,361
Harnwegsinfektion				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,57 [0,11; 2,95]	0,503

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Erbrechen				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,22 [0,04; 1,07]	0,061
Hitzewallung				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,12 [0,01; 1,01]	0,051
Völlegefühl				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,14 [0,02; 1,16]	0,068
Erhöhung der Serumkreatininkonzentration				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,15 [0,02; 1,29]	0,084
Bluthochdruck				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	6,38 [0,76; 53,36]	0,087

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Leukozytose				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,33 [0,06; 1,72]	0,189
Leukopenie				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	0,13 [0,02; 1,16]	0,068
Flatulenz				
N'	105	95		
K-M estimator for time to event (months)				
25%-Quantile [95%-CI]	-	-		
50%-Quantile [95%-CI]	-	-	-	-

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-7 (7)

Auch die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten häufigsten (≥ 5%) nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Secukinumab war statistisch signifikant überlegen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Flush, Lymphopenie, Übelkeit, Eosinophilie und Bauchschmerzen. Bezüglich aller anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach PT liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse ((S)UE). Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA kodiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Somit liegen für diesen Endpunkt nur As Observed Analysen und Ereigniszeitanalysen vor. Folgende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 wurden analysiert und berichtet: • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach PT

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457ADE06	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt. Anschließend erfolgt eine detaillierte Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach PT. Weder in der Häufigkeits- noch der Ereigniszeitanalyse findet sich ein Unterschied bezüglich der Gesamtheit aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den Studiengruppen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Anzahl Patienten (n(%))	4 (3,81)	4 (4,21)	0,90 [0,22; 3,71] 0,885	0,90 [0,23; 3,52] 0,885	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,885

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-2 (7)

In der Analyse findet sich kein Unterschied bezüglich der Gesamtheit aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den Studiengruppen.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,22 [0,26; 5,62]	0,802

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-3 (7)

Auch in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein Unterschied für die Zeit bis zum Eintreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE-freie Zeit) zwischen den Studiengruppen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT

Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lässt sich feststellen, dass während des gesamten Zeitraums der Studie keine Todesfälle auftraten. Vier Patienten, die mit Fumarsäureestern behandelt wurden, wiesen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Ein Patient musste sich aufgrund einer Pilonidalzyste einer Operation unterziehen. Zwei Patienten wurden aufgrund einer Verschlimmerung ihrer Psoriasis und ein Patient aufgrund einer Durchfallerkrankung in ein Krankenhaus eingewiesen. Vier Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, wiesen ebenfalls schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Ein Patient musste sich aufgrund einer Klavikulafraktur, verursacht durch einen Ski-Unfall, einer Operation unterziehen. Ein Patient wurde aufgrund von Schwäche und Dehydrierung in ein Krankenhaus eingewiesen, und konnte dort mithilfe einer Rehydration erfolgreich behandelt werden. Ein 72-jähriger Patient entwickelte eine tiefliegende Venenthrombose, von der er sich nach einer Antikoagulationstherapie erholte. Bei einem Patienten, der unter Kopfschmerzen litt, wurden Hirnmetastasen aufgrund eines kleinzelligen Lungenzellkarzinoms diagnostiziert. Abgesehen von der wegen Durchfallerkrankung eines Patienten begründeten Krankenhauseinweisung in der Fumarsäureester-Behandlungsgruppe werden keine kausalen Zusammenhänge zwischen der verabreichten Studienmedikation und den im Rahmen der Studie aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vermutet.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach PT

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse					
Anzahl Patienten (n(%))	4 (3,81)	4 (4,21)	0,90 [0,22; 3,71] 0,885	0,90 [0,23; 3,52] 0,885	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,885
Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	2 (2,11)	-	0,18 [0,01; 3,73] 0,268	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,153
Anale Blutung					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Asthenie					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Gehirnödem					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Klavikulafraktur					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Dehydratation					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Diarrhö					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
ZNS-Metastasen					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Pilonidalzyste					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Kleinzelliges Lungenkarzinom					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Thrombose					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315

N': Anzahl der Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-8 (7)

Die Analyse zeigte hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach PT

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,22 [0,26; 5,62]	0,802
Psoriasis				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Anale Blutung				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Asthenie				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Gehirnödem				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Klavikulafraktur				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Dehydratation				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Diarrhö				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	1,00 [-; -]	-
ZNS-Metastasen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Pilonidalzyste				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Kleinzelliges Lungenkarzinom				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Thrombose				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

N': Anzahl der Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-9 (7)

Auch die Ereigniszeitanalyse zeigte hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse ((S)UE). Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten wurden mit MedDRA kodiert. Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Somit liegen für diesen Endpunkt nur As Observed Analysen und Ereigniszeitanalysen vor. Folgende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 wurden analysiert und berichtet: • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach PT

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457ADE06	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führten, als niedrig bewertet. Studienabbrüche sind irreversibel und können

für jeden Patienten nur einmal auftreten. Informationen zum Studienabbruch aufgrund von UE als Endpunkt liegen somit für jeden Patienten vollständig vor und das ITT-Prinzip ist für diesen Endpunkt erfüllt.

Auch zu diesem Endpunkt muss das Verzerrungspotenzial aufgrund der nicht verblindeten Patienten, Behandler und Endpunkterheber berücksichtigt werden. Um das Ausmaß einer Verzerrung durch Nichtverblindung im Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führten, abzuschätzen, wurde eine systematische Literaturrecherche zu Studienabbruchraten in anderen Studien mit Fumarsäureestern durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Im Gegensatz zur PRIME-Studie mussten in den durch die Literaturrecherche identifizierten Studien keine stark voneinander abweichenden Fachinformationen der Studienmedikationen berücksichtigt werden, sodass keine differenzierte Behandlung der Patienten in den Studienarmen gemäß der jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen erforderlich war. Daher war in diesen Studien eine Verblindung möglich. Zusätzlich wurden in frühen Studien mit Fumarsäureestern Prüfärzte kaum durch ein bekanntes Nebenwirkungsprofil entblindet.

Wie in Kapitel 4.3.1.2.2 dargelegt, zeigen sich in der Analyse der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien Raten an Studienabbrüchen auf ähnlichem Niveau wie in der PRIME-Studie. Weil die Studienabbruchraten der nicht verblindeten PRIME-Studie nicht grundlegend von jenen verblindeter Vergleichsstudien abweichen, kann auf einen geringfügigen Einfluss nicht verblindeter Patienten, Behandler und Endpunkterheber auf die Studienabbrüche geschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führten, wird somit als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, dargestellt. Um festzustellen, welche unerwünschten Ereignisse zum Studienabbruch geführt haben, werden diese ebenfalls nach PT aufgeschlüsselt dargestellt.

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass Secukinumab über ein günstiges Sicherheitsprofil verfügt. Ein „dramatischer Effekt“ gemäß der Definition des IQWiG (3) zugunsten von Secukinumab zeigt sich hinsichtlich der Anzahl Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen. Zudem zeigen sich statistisch signifikante

Unterschiede sowohl bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse als auch hinsichtlich einzelner unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	38 (40,00)	0,03 [0,01; 0,13] <0,001 *	0,05 [0,01; 0,19] <0,001 *	-0,38 [-0,48; -0,28] <0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-2 (7)

In der Analyse unterschieden sich die Studiengruppen bezüglich der Gesamtheit aufgetretener Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab voneinander. Es zeigt sich sogar ein dramatischer Effekt (ein RR von 0,05 entspricht hier einer 20-fachen Überlegenheit von Secukinumab gegenüber der ZVT) zugunsten von Secukinumab. Eine genauere Betrachtung, welche unerwünschten Ereignisse zum Studienabbruch geführt haben, findet sich in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	2,07 [1,38; 2,76]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,04 [0,01; 0,17]	<0,001 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-3 (7)

Auch in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern für die Zeit bis zum Eintreten des ersten Studienabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach PT

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, nach PT

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	38 (40,00)	0,03 [0,01; 0,13] <0,001 *	0,05 [0,01; 0,19] <0,001 *	-0,38 [-0,48; -0,28] <0,001 *
Studienabbruch aufgrund von Lymphopenie					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	11 (11,58)	-	0,04 [0,00; 0,66] 0,024 *	-0,12 [-0,18; -0,05] <0,001 *
Studienabbruch aufgrund von Oberbauchschmerzen					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	6 (6,32)	-	0,07 [0,00; 1,22] 0,068	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,011 *
Studienabbruch aufgrund von Diarrhö					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	6 (6,32)	-	0,07 [0,00; 1,22] 0,068	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,011 *
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung der Serumkreatininkonzentration					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	5 (5,26)	-	0,08 [0,00; 1,47] 0,089	-0,05 [-0,10; -0,01] 0,022 *
Studienabbruch aufgrund von Bauchschmerzen					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	3 (3,16)	-	0,13 [0,01; 2,47] 0,174	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,078
Studienabbruch aufgrund von erhöhter Anzahl der eosinophilen Granulozyten					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	2 (2,11)	-	0,18 [0,01; 3,73] 0,268	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,153
Studienabbruch aufgrund von Psoriasis					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	2 (2,11)	-	0,18 [0,01; 3,73] 0,268	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,153
Studienabbruch aufgrund von Unterbauchschmerzen					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung SGPT					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von anorektalen Beschwerden					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung SGOT					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung des Blutharnstoffs					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Gehirnödem					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Studienabbruch aufgrund von allergischer Dermatitis					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Studienabbruch aufgrund von exfoliativer Dermatitis					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Eosinophilie					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung Gamma-GT					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Hitzewallung					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Hypersensitivität					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Leukozytose					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Leukopenie					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von ZNS-Metastasen					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Übelkeit					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Neutrophilie					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von juckendem Hautausschlag					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Studienabbruch aufgrund von kleinzelligem Lungenkarzinom					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Studienabbruch aufgrund von Gewichtsabnahme					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (1,05)	-	0,30 [0,01; 7,32] 0,462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-10 (7)

In der Analyse unterschieden sich die Anzahl betroffener Patienten bezüglich unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach PT, in ihrer Gesamtheit sowie bezüglich der Lymphopenie in beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Secukinumab voneinander. Für die Gesamtzahl der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrachen, zeigte sich sogar ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Definition (3). Ein dramatischer Effekt entspricht demzufolge einer mindestens 10-fachen Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, angezeigt durch ein RR > 10 und einen p-Wert < 0,01. In der hier präsentierten Analyse zeigt das RR von 0,05 eine 20-fache Überlegenheit (1/0,05) von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern hinsichtlich der Inzidenz von Studienabbrüchen an. Bezüglich aller anderen unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach PT, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des RR vor.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, nach PT

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	2,07 [1,38; 2,76]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,04 [0,01; 0,17]	<0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienabbruch aufgrund von Lymphopenie				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Oberbauchschmerzen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Diarrhö				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von erhöhten Serumkreatininkonzentration				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Bauchschmerzen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von erhöhter Anzahl eosinophiler Granulozyten				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Psoriasis				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Unterbauchschmerzen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung SGPT				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von anorektalen Beschwerden				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung SGOT				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung des Blutharnstoffs				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Gehirnödem				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von allergischer Dermatitis				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von exfoliativer Dermatitis				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Eosinophilie				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Erhöhung Gamma-GT				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Hitzewallung				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Hypersensitivität				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Leukozytose				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Leukopenie				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von ZNS-Metastasen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienabbruch aufgrund von Übelkeit				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Neutrophilie				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von juckendem Hautausschlag				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von kleinzelligen Lungenkarzinom				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von Gewichtsabnahme				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-11 (7)

Auch die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten unerwünschten Ereignisses, das zum Studienabbruch führte, zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bezüglich der einzelnen unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, nach PT liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP

Studie	Operationalisierung
CAIN457 ADE06	Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse ((S)UE). Das Auftreten von relevanten UE nach RMP wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten relevante UE nach RMP auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Relevante UE nach RMP wurden mit MedDRA kodiert. Relevante UE nach RMP wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Somit liegen für diesen Endpunkt nur As Observed Analysen und Ereigniszeitanalysen vor. Folgende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 wurden analysiert und berichtet: • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP - insgesamt • Inzidenz und Ereigniszeitanalyse relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP - einzeln

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457ADE06	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der relevanten unerwünschten Ereignisse nach RMP dargestellt. Anschließend erfolgt eine detaillierte Betrachtung der relevanten unerwünschten Ereignisse nach RMP. Weder in der Häufigkeits- noch der Ereigniszeitanalyse findet sich ein Unterschied bezüglich der Gesamtheit aufgetretener relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP zwischen den Studiengruppen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gesamtheit relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP					
Anzahl Patienten (n(%))	69 (65,71)	56 (58,95)	1,33 [0,75; 2,37] 0,324	1,11 [0,90; 1,39] 0,327	0,07 [-0,07; 0,20] 0,323

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil)=Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-2 (7)

In der Analyse findet sich kein Unterschied bezüglich der Gesamtheit aufgetretener relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP zwischen den Studiengruppen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,76 [0,39; 1,18]	1,41 [0,99; 1,94]		
50%-Quantil [95%-KI]	2,33 [1,58; 3,78]	2,63 [2,23; 4,14]	1,15 [0,77; 1,71]	0,492

N': Anzahl der Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-13 (7)

Auch in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein Unterschied für die Zeit bis zum Eintreten des ersten relevanten unerwünschten Ereignisses (UE-freie Zeit) nach RMP zwischen den Studiengruppen.

Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP

Bei den relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP handelt es sich um die unerwünschten Ereignisse, die als bedeutende potenzielle Risiken im RMP der EMA identifiziert wurden (64).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP (einzeln)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gesamtheit relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP					
Anzahl Patienten (n(%))	69 (65,71)	56 (58,95)	1,33 [0,75; 2,37] 0,324	1,11 [0,90; 1,39] 0,327	0,07 [-0,07; 0,20] 0,323
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Anzahl Patienten (n(%))	66 (62,86)	51 (53,68)	1,46 [0,83; 2,57] 0,189	1,17 [0,92; 1,49] 0,193	0,09 [-0,04; 0,23] 0,187
Neutropenie					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (1,90)	5 (5,26)	0,35 [0,07; 1,85] 0,216	0,36 [0,07; 1,82] 0,218	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,205
Hypersensitivität					
Anzahl Patienten (n(%))	7 (6,67)	10 (10,53)	0,61 [0,22; 1,66] 0,332	0,63 [0,25; 1,60] 0,333	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,332
Bösartige oder nicht-spezifizierte Tumore					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	0 (0,00)	-	2,72 [0,11; 65,90] 0,539	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Immunogenität					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (0,95)	1 (1,05)	0,90 [0,06; 14,65] 0,943	0,90 [0,06; 14,26] 0,943	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,943
Morbus Crohn					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Hepatitis B Reaktivierung					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-

N': Anzahl der Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für OR: logit(Anteil) = Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-12 (7)

Die Analyse zeigte hinsichtlich der Anzahl Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP (einzeln) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse für relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP (einzeln)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,76 [0,39; 1,18]	1,41 [0,99; 1,94]		
50%-Quantil [95%-KI]	2,33 [1,58; 3,78]	2,63 [2,23; 4,14]	1,15 [0,77; 1,71]	0,492
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,56; 1,38]	1,51 [1,05; 2,23]		
50%-Quantil [95%-KI]	2,83 [1,68; 5,09]	2,86 [2,53; 4,37]	1,11 [0,74; 1,67]	0,610
Neutropenie				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,29 [0,06; 1,55]	0,148
Hypersensitivität				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,36 [0,13; 1,02]	0,055
Bösartige oder unspezifische Tumore				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Immunogenität				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,97 [0,06; 16,01]	0,981
Morbus Crohn				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-
Hepatitis B Reaktivierung				
N'	105	95		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	-	-

N': Anzahl der Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-1-13 (7)

Die Ereigniszeitanalyse zeigte hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten relevanten unerwünschten Ereignisses nach RMP (einzeln) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PRIME-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Zusammenfassend zeigen die Analysen zur Verträglichkeit konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, zeigte sich ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Definition (3) mit einer 20-fachen Überlegenheit von Secukinumab. Daher ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse und insbesondere hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führen, deutlich überlegen ist.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für das vorliegende Dossier wurden alle patientenrelevanten Endpunkte in Subgruppen analysiert und dargestellt, mit Ausnahme der Endpunkte unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach SOC und PT, da diese aufgrund der geringen Ereignisraten nicht informativ sind.

Folgende Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Subgruppenanalysen nach Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich, weiblich)
- Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (mittelschwer: PASI ≤ 20 und BSA ≤ 20 %); schwer: (BSA > 20 % oder PASI > 20))

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere sowie die entsprechenden Trennpunkte waren in der Studie a priori definiert (65). Die Analysen nach Studienzentrum wurden gemäß den Anforderungen des G-BA zur Abbildung von Zentrums- und Ländereffekten durchgeführt.

Die Definition der Trennpunkte bezüglich der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere erfolgte in Anlehnung an die CHMP Guideline zur Psoriasis (6).

Die Ergebnisse aller Interaktionstests werden pro Endpunkt zusammenfassend zu Beginn des jeweiligen Kapitels dargestellt. Die Ergebnisse der Interaktionstests mit Hinweis oder Beleg auf Interaktion werden für jede Subgruppe in einer tabellarischen Übersicht aufgezeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3). Die Detaildarstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen erfolgt entsprechend entsprechend der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch 2014-B-127 vom 29.01.2015 (48) nur bei Vorliegen eines Hinweises oder Beleges für eine potenzielle Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests < 0,2). Alle weiteren Details der durchgeführten Subgruppenanalysen sind vollständig in Modul 5 hinterlegt (7-9).

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Da in der PRIME-Studie weder unter Secukinumab noch unter Fumarsäureestern Todesfälle auftraten, wurden keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 PASI – RCT

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt PASI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457AD E06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter								
PASI Score	0,344	-	0,436	-	--		0,167	Hinweis
PASI 50 Response	N.E.	-	0,099	Hinweis	0,016	Beleg	N.E.	-
PASI 75 Response	0,208	-	0,283	-	0,665	-	0,043	Beleg
PASI 90 Response	0,198	Hinweis	0,168	Hinweis	0,234	-	0,199	Hinweis
PASI 100 Response	0,073	Hinweis	0,032	Beleg	0,992	-	0,034	Beleg
Subgruppenmerkmal Geschlecht								
PASI Score	0,444	-	0,696	-	--		0,001	Beleg
PASI 50 Response	N.E.	-	1,000	-	0,442	-	N.E.	-
PASI 75 Response	0,802	-	0,927	-	0,269	-	0,355	-
PASI 90 Response	0,290	-	0,611	-	0,239	-	0,079	Hinweis
PASI 100 Response	0,964	-	0,718	-	0,991	-	0,929	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere								
PASI Score	0,205	-	0,034	Beleg	--		0,014	Beleg
PASI 50 Response	N.E.	-	1,000	-	0,408	-	N.E.	-
PASI 75 Response	0,383	-	0,242	-	0,567	-	0,356	-
PASI 90 Response	0,869	-	0,845	-	0,866	-	0,984	-
PASI 100 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,993	-	N.E.	-

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Studienzentrum								
PASI Score	0,492	-	<0,001	Beleg	--		0,430	-
PASI 50 Response	N.E.	-	N.E.	-	N.E.	-	N.E.	-
PASI 75 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,277	-	N.E.	-
PASI 90 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,999	-	N.E.	-
PASI 100 Response	N.E.	-	N.E.	-	1,000	-	N.E.	-

Bewertung: Beleg: p < 0,05; Hinweis: p < 0,2
N.E.: Not estimable
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen C-8-2-1, C-8-2-2, C-8-2-3, C-8-2-4, A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4, B-8-2-1, B-8-2-2, B-8-2-3, B-8-2-4 (7-9)

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt PASI dargestellt.

Multiple Imputation

In der Analyse nach Multipler Imputation zeigen sich für die PASI 90 Response und die PASI 100 Response Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
PASI 90 Response					
Interaktionstest			p=0,198		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))†	75,77 (77,32)	25,24 (28,68)	8,45 [3,92; 18,20] <0,001 *	2,72 [1,76; 4,20] <0,001 *	0,49 [0,34; 0,63] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR† [95% KI] p-Wert**	**RD† [95% KI] p-Wert**
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))†	4,52 (64,57)	3,80 (54,29)	1,43 [0,10; 19,61] 0,787	1,22 [0,42; 3,58] 0,717	0,10 [-0,49; 0,69] 0,732
PASI 100 Response					
Interaktionstest			p=0,073		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))†	46,26 (47,20)	4,51 (5,13)	18,02 [4,57; 71,01] <0,001 *	9,92 [2,80; 35,18] <0,001 *	0,42 [0,30; 0,54] <0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))†	1,33 (19,00)	1,57 (22,43)	0,85 [0,04; 18,13] 0,919	0,88 [0,08; 10,36] 0,922	-0,03 [-0,51; 0,44] 0,888

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05
†:Der Berechnung der Punktschätzer liegen die aus der Multiplen Imputation ermittelten Response-Häufigkeiten zugrunde. Diese wurden basierend auf dem gemittelten Scorewert über alle vervollständigten Datensätze bestimmt

Statistisches Modell für PASI-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung (exaktes logistisches Modell);
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-3-2-2 (9)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 90 Response zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen auf Basis des RR kein Unterschied zwischen den Studienarmen identifizieren. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 100 Response zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen auf Basis des RR kein Unterschied zwischen den Studienarmen identifizieren. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

As Observed Analyse

In der As Observed Analyse zeigt sich für den PASI Score ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Krankheitsschwere und Studienzentrum. Ein weiterer Beleg für eine mögliche Effektmodifikation zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter hinsichtlich der PASI 100 Response. Zudem zeigen sich für das Subgruppenmerkmal Alter Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation bei der PASI 50 und PASI 90 Response.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
Interaktionstest				0,034 *
Mittelschwere Psoriasis				
N'	40	26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,41 (2,50)	12,54 (2,27)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,97 (0,86)	-15,66 (1,04)	-2,31 [-4,55; -0,07]	0,043 *
Schwere Psoriasis				
N'	59	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	24,18 (7,82)	26,01 (10,91)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,05 (0,70)	-12,33 (1,08)	-5,72 [-7,85; -3,59]	<0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-3-4-1 (7)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Für beide Subgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
Interaktionstest				<0,001 *
Studienzentrum 1				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,73 (11,43)	14,73 (6,83)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-13,82 (2,01)	-3,40 (2,02)	-10,42 [-16,10; -4,74]	<0,001 *
Studienzentrum 2				
N'	2	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,85 (5,16)	12,68 (1,51)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,59 (2,47)	-15,66 (1,77)	-2,93 [-8,90; 3,04]	0,332
Studienzentrum 3				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	14,85 (1,91)	26,40 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,24 (2,46)	-7,00 (3,49)	-12,24 [-20,75; -3,72]	0,005 *
Studienzentrum 4				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 5				
N'	10	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	32,67 (7,94)	23,78 (7,58)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,67 (1,27)	-18,33 (1,75)	-1,34 [-5,51; 2,82]	0,523

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 6				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	10,93 (0,81)	12,35 (2,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,61 (2,05)	-14,92 (2,48)	0,30 [-5,99; 6,59]	0,924
Studienzentrum 7				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,40 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,46 (3,47)	-	-	-
Studienzentrum 8				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	29,40 (-)	10,30 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,55 (3,50)	-19,02 (3,50)	-0,53 [-10,45; 9,39]	0,915
Studienzentrum 9				
N'	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,60 (5,01)	27,53 (4,24)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,96 (1,42)	-10,73 (2,04)	-8,23 [-13,20; -3,26]	0,001 *
Studienzentrum 10				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,30 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,60 (3,47)	-	-	-
Studienzentrum 11				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	14,05 (3,75)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,30 (2,47)	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 12				
N'	4	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	23,55 (11,18)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,56 (1,75)	-	-	-
Studienzentrum 13				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,55 (14,07)	17,90 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,56 (2,48)	-18,69 (3,47)	8,13 [-0,36; 16,62]	0,060
Studienzentrum 14				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	23,70 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,67 (3,48)	-	-	-
Studienzentrum 15				
N'	6	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,75 (8,14)	16,80 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,98 (1,43)	-11,53 (3,47)	-6,44 [-13,90; 1,02]	0,090
Studienzentrum 16				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,07 (3,38)	16,40 (2,26)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,75 (2,01)	-14,37 (2,46)	-4,38 [-10,67; 1,91]	0,170
Studienzentrum 17				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,97 (6,43)	12,15 (1,34)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,74 (2,01)	-18,86 (2,48)	1,12 [-5,26; 7,50]	0,728

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 18				
N'	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	13,20 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-17,36 (3,48)	-	-
Studienzentrum 19				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,60 (0,00)	11,30 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,58 (2,47)	-18,97 (3,49)	0,39 [-8,05; 8,83]	0,928
Studienzentrum 20				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	11,95 (0,92)	10,30 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,80 (2,48)	-18,42 (3,50)	-0,38 [-8,82; 8,06]	0,929
Studienzentrum 21				
N'	4	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,10 (8,70)	14,95 (7,61)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,47 (1,74)	-17,22 (1,75)	-0,25 [-5,13; 4,62]	0,918
Studienzentrum 22				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,53 (1,01)	10,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,49 (2,00)	-11,40 (3,50)	-7,08 [-15,08; 0,92]	0,082
Studienzentrum 23				
N'	5	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	16,94 (5,91)	16,65 (1,20)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,66 (1,56)	-15,88 (2,46)	-2,78 [-8,55; 2,98]	0,340

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 24				
N'	3	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	14,93 (1,79)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,64 (2,02)	-	-	-
Studienzentrum 25				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,33 (10,28)	13,10 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,42 (2,00)	-11,85 (3,48)	-5,57 [-13,55; 2,41]	0,169
Studienzentrum 26				
N'	5	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	15,62 (3,20)	13,73 (4,41)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,70 (1,56)	-16,82 (2,02)	-1,88 [-6,91; 3,16]	0,461
Studienzentrum 27				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,70 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,38 (3,47)	-	-	-
Studienzentrum 28				
N'	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,57 (8,15)	15,63 (4,01)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,70 (1,42)	-12,74 (2,01)	-5,96 [-10,84; -1,08]	0,017 *
Studienzentrum 29				
N'	4	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,95 (5,53)	30,30 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,76 (1,73)	8,51 (3,51)	-26,27 [-34,05; -18,49]	<0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 30				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	26,20 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,39 (3,48)	-	-	-
Studienzentrum 31				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,80 (1,70)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,48 (2,45)	-	-	-
Studienzentrum 32				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	15,17 (7,39)	14,60 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,29 (2,01)	-14,93 (3,48)	-2,36 [-10,32; 5,59]	0,557
Studienzentrum 33				
N'	5	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,72 (8,25)	37,70 (15,78)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,14 (1,55)	-15,75 (1,79)	-3,38 [-8,16; 1,39]	0,162

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn + Studienzentrum + Studienzentrum*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-3-5-1 (7)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Studienzentren 1, 3, 9, 28 und 29 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei den Studienzentren 2, 5, 6, 8, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 32 und 33 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Für alle weiteren Zentren lässt sich aufgrund der geringen Anzahl an Patienten kein Gruppenunterschied bestimmen. Eine

Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	99	48			
PASI 50 Response					
Interaktionstest			p=0,099		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 50 Responder (n(%))	93 (100,00)	39 (86,67)	-	1,16 [1,03; 1,30] 0,015 *	0,13 [0,03; 0,23] 0,009 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 50 Responder (n(%))	5 (83,33)	3 (100,00)	-	0,90 [0,53; 1,53] 0,694	-0,17 [-0,46; 0,13] 0,273
PASI 90 Response					
Interaktionstest			p=0,168		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	72 (77,42)	15 (33,33)	6,94 [3,12; 15,45] <0,001 *	2,32 [1,51; 3,56] <0,001 *	0,44 [0,28; 0,60] <0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	4 (66,67)	2 (66,67)	0,80 [0,04; 15,44] 0,882	1,00 [0,38; 2,66] 1,000	0,00 [-0,65; 0,65] 1,000
PASI 100 Response					
Interaktionstest			p=0,032 *		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	44 (47,31)	2 (4,44)	19,27 [4,41; 84,24] <0,001 *	10,65 [2,70; 41,96] 0,001 *	0,43 [0,31; 0,55] <0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	1 (16,67)	1 (33,33)	0,39 [0,02; 9,94] 0,570	0,50 [0,05; 5,51] 0,571	-0,17 [-0,78; 0,44] 0,593

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**

N': Anzahl Patienten in der Analyse, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für PASI-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung (exaktes logistisches Modell);
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-3-2-2 (7)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 50 Response zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 90 Response zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen auf Basis des RR kein Unterschied zwischen den Studienarmen identifizieren. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter ausgegangen.

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 100 Response zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Ereigniszeitanalyse

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter für die Zeit bis zum Erreichen der ersten PASI 50 Response.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten PASI 50 Response				
Interaktionstest				0,016 *
Alter < 65 Jahre				
N'	98	88		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,49 [-; -]	1,45 [1,05; 1,87]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,72 [0,56; 0,72]	2,30 [1,87; 2,79]	7,61 [4,50; 12,88]	<0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	7	7		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,92 [0,30; 1,02]	0,72 [0,49; 1,84]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,02 [0,30; 1,64]	1,84 [0,49; 2,27]	1,21 [0,30; 4,92]	0,789

N': Anzahl Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-3-2-3 (7)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt PASI 50 Response zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

LOCF-Analyse

In der LOCF-Analyse zeigen sich für den PASI Score Belege für eine mögliche Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Krankheitsschwere sowie ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Des Weiteren zeigt sich ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das

Subgruppenmerkmal Alter bei der PASI 75 und PASI 100 Response. Für die PASI 90 Response lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht feststellen.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
Interaktionstest				0,001 *
Männlich				
N'	65	59		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	20,01 (8,54)	18,16 (8,97)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,92 (0,82)	-11,98 (0,86)	-4,94 [-7,06; -2,82]	<0,001 *
Weiblich				
N'	40	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,60 (8,60)	18,77 (8,40)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,29 (1,00)	-7,45 (1,09)	-10,84 [-13,61; -8,07]	<0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn + Geschlecht + Geschlecht*Behandlung.
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-3-3-1 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Sowohl für die männlichen als auch die weiblichen Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
Interaktionstest				0,014 *
Mittelschwere Psoriasis				
N'	43	52		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,35 (2,44)	13,39 (2,32)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,60 (1,13)	-11,63 (1,06)	-4,97 [-7,41; -2,53]	<0,001 *
Schwere Psoriasis				
N'	62	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	24,36 (8,32)	24,43 (9,76)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,06 (0,91)	-8,79 (1,10)	-9,27 [-11,64; -6,91]	<0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere*Behandlung.
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-3-4-1 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Für beide Subgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
PASI Score				
Interaktionstest				0,167
Alter < 65 Jahre				
N'	98	88		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,85 (8,55)	18,48 (8,87)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,72 (0,68)	-10,23 (0,76)	-7,49 [-9,26; -5,72]	<0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	7	7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,94 (8,77)	17,27 (7,02)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,39 (2,38)	-11,79 (2,45)	-2,60 [-9,27; 4,07]	0,442

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + PASI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-3-2-1 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI Score zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe < 65 Jahre ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
PASI 75 Response					
Interaktionstest			p=0,043 *		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	89 (90,82)	28 (31,82)	20,95 [9,23; 47,58] <0,001 *	2,85 [2,09; 3,90] <0,001 *	0,59 [0,48; 0,70] <0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 75 Responder (n(%))	5 (71,43)	4 (57,14)	1,81 [0,20; 16,71] 0,603	1,25 [0,56; 2,77] 0,582	0,14 [-0,35; 0,64] 0,573
PASI 90 Response					
Interaktionstest			p=0,199		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	75 (76,53)	16 (18,18)	14,59 [7,10; 29,95] <0,001 *	4,21 [2,67; 6,64] <0,001 *	0,58 [0,47; 0,70] <0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	4 (57,14)	2 (28,57)	3,14 [0,34; 29,21] 0,315	2,00 [0,53; 7,60] 0,309	0,29 [-0,21; 0,78] 0,259
PASI 100 Response					
Interaktionstest			p=0,034 *		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	45 (45,92)	2 (2,27)	36,62 [8,52; 157,48] <0,001 *	20,20 [5,05; 80,86] <0,001 *	0,44 [0,33; 0,54] <0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl PASI 100 Responder (n(%))	1 (14,29)	1 (14,29)	1,01 [0,05; 20,12] 0,997	1,00 [0,08; 13,02] 1,000	0,00 [-0,37; 0,37] 1,000

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für PASI-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung (exaktes logistisches Modell);
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-3-2-2 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 75 Response zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 90 Response zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 100 Response zeigt sich ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 lässt sich dagegen auf Basis des RR keine Effektrichtung identifizieren. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter ausgegangen.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt PASI Response für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
PASI 90 Response					
Interaktionstest			p=0,079		
Männlich					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	47 (72,31)	14 (23,73)	8,19 [3,63; 18,48] <0,001 *	3,05 [1,88; 4,93] <0,001 *	0,49 [0,33; 0,64] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Weiblich					
Anzahl PASI 90 Responder (n(%))	32 (80,00)	4 (11,11)	32,41 [8,81; 119,22] <0,001 *	7,20 [2,82; 18,37] <0,001 *	0,69 [0,53; 0,85] <0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für PASI-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + PASI Score zu Studienbeginn + Geschlecht + Geschlecht *Behandlung (exaktes logistisches Modell);
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-3-3-2 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts PASI 90 Response zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

Da insgesamt nur punktuell Hinweise oder Belege auf eine mögliche Effektmodifikation auftauchen, ist nicht davon auszugehen, dass für den Endpunkt PASI eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal vorliegt.

4.3.1.3.2.3 NAPSI – RCT

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter								
NAPSI Score	0,443	-	N.E.	-	--		0,231	-
NAPSI 50 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,995	-	N.E.	-
NAPSI 75 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,999	-	N.E.	-
NAPSI 90	N.E.	-	N.E.	-	1,000	-	N.E.	-

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457AD E06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Response								
NAPSI 100 Response	N.E.	-	N.E.	-	1,000	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht								
NAPSI Score	0,659	-	0,599	-	--		0,517	-
NAPSI 50 Response	0,848	-	0,947	-	0,810	-	0,495	-
NAPSI 75 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,995	-	N.E.	-
NAPSI 90 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,995	-	N.E.	-
NAPSI 100 Response	N.E.	-	1,000	-	1,000	-	0,426	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere								
NAPSI Score	0,563	-	0,354	-	--		0,272	-
NAPSI 50 Response	0,715	-	0,796	-	0,968	-	0,747	-
NAPSI 75 Response	0,571	-	0,739	-	0,560	-	0,808	-
NAPSI 90 Response	0,893	-	0,939	-	0,995	-	0,899	-
NAPSI 100 Response	N.E.	-	0,456	-	1,000	-	1,000	-
Subgruppenmerkmal Studienzentrum								
NAPSI Score	0,107	Hinweis	0,007	Beleg	--		0,017	Beleg
NAPSI 50 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,973	-	N.E.	-
NAPSI 75 Response	N.E.	-	N.E.	-	1,000	-	N.E.	-
NAPSI 90 Response	N.E.	-	N.E.	-	1,000	-	N.E.	-
NAPSI 100 Response	N.E.	-	N.E.	-	1,000	-	N.E.	-

Bewertung: Beleg: $p < 0,05$; Hinweis: $p < 0,2$
N.E.: Not estimable
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen C-8-2-1, C-8-2-2, C-8-2-3, C-8-2-4, A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4, B-8-2-1, B-8-2-2, B-8-2-3, B-8-2-4 (7-9)

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt NAPSI dargestellt.

Multiple Imputation

In der Analyse nach Multipler Imputation zeigt sich für den NAPSI Score ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
NAPSI Score				
Interaktionstest				0,107
Studienzentrum 1				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,00 (6,93)	30,67 (18,04)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-24,43 (6,59)	19,21 (6,59)	-43,63 [-61,90; -25,37]	<0,001 *
Studienzentrum 2				
N'	2	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,00 (7,07)	12,33 (9,07)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,49 (9,71)	-14,37 (6,83)	1,88 [-20,98; 24,74]	0,872
Studienzentrum 3				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,00 (-)	61,50 (20,51)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-56,29 (12,91)	-9,73 (10,82)	-46,56 [-78,27; -14,85]	0,004 *
Studienzentrum 4				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 5				
N'	7	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	36,00 (17,66)	35,00 (21,24)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,98 (4,44)	-6,68 (6,86)	-3,30 [-19,38; 12,78]	0,687

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 6				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,00 (-)	10,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,55 (11,98)	-11,73 (12,54)	-3,82 [-37,16; 29,51]	0,822
Studienzentrum 7				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 8				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	8,00 (-)	31,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,32 (11,64)	-5,92 (14,44)	-3,40 [-39,65; 32,85]	0,854
Studienzentrum 9				
N'	4	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,00 (13,22)	19,67 (11,15)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-19,82 (5,96)	-11,82 (6,85)	-8,00 [-25,42; 9,43]	0,368
Studienzentrum 10				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	47,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-29,78 (11,59)	-	-	-
Studienzentrum 11				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	58,00 (8,49)	74,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-34,34 (8,68)	-6,14 (22,05)	-28,20 [-73,39; 16,99]	0,220

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 12				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,00 (8,49)	11,00 (14,14)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,87 (8,14)	-10,18 (9,89)	-0,69 [-25,54; 24,16]	0,957
Studienzentrum 13				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,00 (43,84)	24,50 (28,99)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,18 (8,26)	-11,62 (8,35)	-0,57 [-23,69; 22,56]	0,962
Studienzentrum 14				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	33,00 (-)	34,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,08 (11,42)	-11,05 (17,23)	-17,03 [-57,54; 23,48]	0,409
Studienzentrum 15				
N'	5	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	28,00 (20,84)	13,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,53 (5,11)	-9,07 (11,54)	-5,46 [-30,17; 19,26]	0,665
Studienzentrum 16				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	25,67 (8,96)	23,67 (8,50)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,71 (6,60)	-9,18 (7,62)	-9,53 [-29,29; 10,24]	0,345
Studienzentrum 17				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	4,00 (-)	10,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,11 (11,73)	-9,64 (13,06)	-5,48 [-39,19; 28,24]	0,750

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 18				
N'	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	28,00 (36,77)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-7,20 (9,35)	-	-
Studienzentrum 19				
N'	1	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	35,00 (-)	27,67 (32,35)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-24,18 (11,43)	-1,50 (10,29)	-22,68 [-53,13; 7,77]	0,144
Studienzentrum 20				
N'	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	20,00 (21,21)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-10,44 (12,48)	-	-
Studienzentrum 21				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	52,50 (4,95)	6,00 (0,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-34,31 (8,48)	-6,21 (8,44)	-28,10 [-52,58; -3,62]	0,024 *
Studienzentrum 22				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	35,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-27,18 (11,43)	-	-	-
Studienzentrum 23				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,00 (-)	16,00 (16,97)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-54,95 (12,71)	-8,72 (8,19)	-46,23 [-76,86; -15,61]	0,003 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 24				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,00 (9,90)	2,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,02 (8,10)	-2,98 (14,61)	-13,04 [-45,63; 19,55]	0,433
Studienzentrum 25				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,00 (18,38)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,43 (8,07)	-	-	-
Studienzentrum 26				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,00 (-)	42,00 (9,90)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,34 (11,61)	-22,63 (10,57)	8,29 [-22,04; 38,63]	0,592
Studienzentrum 27				
N'	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	32,50 (3,54)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-13,53 (11,42)	-	-
Studienzentrum 28				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	9,00 (5,66)	16,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,37 (8,35)	-15,72 (11,50)	1,35 [-26,09; 28,79]	0,923
Studienzentrum 29				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,00 (-)	44,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,07 (11,48)	4,87 (11,53)	-0,80 [-32,45; 30,85]	0,961

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 30				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	28,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,33 (11,41)	-	-	-
Studienzentrum 31				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,00 (18,38)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-27,77 (8,07)	-	-	-
Studienzentrum 32				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	37,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,86 (16,79)	-	-	-
Studienzentrum 33				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	29,67 (15,50)	23,00 (4,36)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-23,08 (6,90)	-6,24 (6,62)	-16,84 [-35,58; 1,89]	0,078

N': Anzahl Patienten in der Analyse, bestehend aus Patienten der FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt

*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + NAPSI Score zu Studienbeginn + Studienzentrum + Studienzentrum*Behandlung

Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-4-5-1 (9)

Bei Betrachtung des Endpunkts NAPSI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Studienzentren 1, 3, 21 und 23 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei allen übrigen Studienzentren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

As Observed Analyse

In der As Observed Analyse zeigt sich für den NAPSI Score ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
NAPSI Score				
Interaktionstest				0,007 *
Studienzentrum 1				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,00 (6,93)	30,67 (18,04)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-24,49 (6,13)	19,02 (6,13)	-43,51 [-61,11; -25,91]	<0,001 *
Studienzentrum 2				
N'	1	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,00 (-)	12,33 (9,07)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-4,96 (10,74)	-11,13 (6,38)	6,18 [-18,71; 31,06]	0,617
Studienzentrum 3				
N'	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	47,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-2,02 (10,82)	-	-
Studienzentrum 4				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 5				
N'	6	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,83 (15,84)	27,00 (25,46)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-11,24 (4,53)	-6,78 (7,50)	-4,46 [-22,31; 13,39]	0,615
Studienzentrum 6				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 7				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 8				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	8,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-5,27 (10,85)	-	-	-
Studienzentrum 9				
N'	4	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,00 (13,22)	26,00 (2,83)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,71 (5,57)	-12,54 (7,50)	-4,17 [-23,07; 14,74]	0,657
Studienzentrum 10				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	47,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-33,02 (10,82)	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 11				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	58,00 (8,49)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-39,63 (8,24)	-	-	-
Studienzentrum 12				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,00 (8,49)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,88 (7,57)	-	-	-
Studienzentrum 13				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,00 (43,84)	45,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,05 (7,75)	-15,55 (10,78)	0,50 [-25,89; 26,89]	0,970
Studienzentrum 14				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	33,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,70 (10,62)	-	-	-
Studienzentrum 15				
N'	5	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	28,00 (20,84)	13,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,21 (4,74)	-5,96 (10,74)	-8,26 [-32,12; 15,61]	0,487
Studienzentrum 16				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	25,67 (8,96)	22,00 (11,31)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,96 (6,13)	-9,59 (7,53)	-8,37 [-28,06; 11,32]	0,394

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 17				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	4,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,32 (10,96)	-	-	-
Studienzentrum 18				
N'	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	54,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-18,18 (11,01)	-	-
Studienzentrum 19				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	35,00 (-)	8,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,17 (10,63)	19,73 (10,85)	-44,90 [-76,02; -13,79]	0,006 *
Studienzentrum 20				
N'	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	5,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-11,06 (10,93)	-	-
Studienzentrum 21				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	52,50 (4,95)	6,00 (0,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-38,57 (8,00)	-1,80 (7,91)	-36,78 [-60,89; -12,67]	0,004 *
Studienzentrum 22				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	35,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,17 (10,63)	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 23				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,00 (-)	16,00 (16,97)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-64,35 (12,16)	-6,17 (7,62)	-58,18 [-88,48; -27,88]	<0,001 *
Studienzentrum 24				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,00 (9,90)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,59 (7,53)	-	-	-
Studienzentrum 25				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,00 (18,38)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,49 (7,50)	-	-	-
Studienzentrum 26				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,76 (10,85)	-	-	-
Studienzentrum 27				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 28				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	9,00 (5,66)	16,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,51 (7,81)	-13,17 (10,69)	2,66 [-23,78; 29,10]	0,839

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 29				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,00 (-)	44,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,14 (10,69)	2,19 (10,76)	-0,05 [-30,54; 30,44]	0,997
Studienzentrum 30				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	28,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,01 (10,60)	-	-	-
Studienzentrum 31				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,00 (18,38)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-27,28 (7,50)	-	-	-
Studienzentrum 32				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 33				
N'	1	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	14,00 (-)	23,00 (4,36)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,69 (10,73)	-4,99 (6,15)	-2,70 [-27,67; 22,27]	0,827

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)

*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + NAPSI Score zu Studienbeginn + Studienzentrum + Studienzentrum*Behandlung

Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-4-5-1 (7)

Bei Betrachtung des Endpunkts NAPSI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht

gleichgerichtet. Für die Studienzentren 1, 19, 21 und 23 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei den Studienzentren 2, 5, 9, 13, 15, 16, 28, 29 und 33 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Für alle weiteren Zentren lässt sich aufgrund der geringen Anzahl an Patienten kein Gruppenunterschied bestimmen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Ereigniszeitanalyse

In der Ereigniszeitanalyse lässt sich für den NAPSI kein Hinweis oder Beleg für eine mögliche Effektmodifikation feststellen.

LOCF-Analyse

In der LOCF-Analyse zeigt sich für den NAPSI Score ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
NAPSI Score				
Interaktionstest				0,017 *
Studienzentrum 1				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,00 (6,93)	30,67 (18,04)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-24,63 (6,25)	18,90 (6,25)	-43,53 [-61,27; -25,79]	<0,001 *
Studienzentrum 2				
N'	2	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,00 (7,07)	12,33 (9,07)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-5,65 (7,71)	-11,81 (6,40)	6,16 [-13,69; 26,02]	0,536

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 3				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,00 (-)	61,50 (20,51)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-44,96 (11,67)	5,62 (8,14)	-50,57 [-77,36; -23,78]	<0,001 *
Studienzentrum 4				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 5				
N'	7	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	36,00 (17,66)	35,00 (21,24)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,01 (4,14)	-1,16 (5,44)	-10,85 [-24,47; 2,77]	0,116
Studienzentrum 6				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,00 (-)	10,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,91 (10,91)	-7,49 (10,94)	-1,41 [-32,14; 29,31]	0,927
Studienzentrum 7				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 8				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	8,00 (-)	31,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-6,08 (10,96)	4,67 (10,82)	-10,75 [-41,72; 20,22]	0,489

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 9				
N'	4	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,00 (13,22)	19,67 (11,15)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,36 (5,57)	-10,66 (6,29)	-6,71 [-23,34; 9,92]	0,422
Studienzentrum 10				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	47,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-32,64 (10,93)	-	-	-
Studienzentrum 11				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	58,00 (8,49)	74,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-38,91 (8,05)	-8,72 (11,49)	-30,19 [-56,94; -3,45]	0,028 *
Studienzentrum 12				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,00 (8,49)	11,00 (14,14)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,35 (7,70)	-2,70 (7,80)	-6,65 [-28,42; 15,11]	0,542
Studienzentrum 13				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,00 (43,84)	24,50 (28,99)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,72 (7,78)	-10,74 (7,66)	-3,99 [-25,99; 18,02]	0,718
Studienzentrum 14				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	33,00 (-)	34,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,75 (10,83)	-13,45 (10,83)	-15,29 [-46,02; 15,43]	0,322

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 15				
N'	5	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	28,00 (20,84)	13,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,41 (4,84)	-6,61 (10,90)	-7,80 [-31,73; 16,13]	0,516
Studienzentrum 16				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	25,67 (8,96)	23,67 (8,50)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,23 (6,25)	-6,15 (6,26)	-12,08 [-29,82; 5,66]	0,178
Studienzentrum 17				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	4,00 (-)	10,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-11,25 (11,02)	5,51 (10,94)	-16,76 [-47,50; 13,98]	0,279
Studienzentrum 18				
N'	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	28,00 (36,77)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-10,71 (7,65)	-	-
Studienzentrum 19				
N'	1	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	35,00 (-)	27,67 (32,35)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,16 (10,83)	6,36 (6,25)	-31,52 [-56,63; -6,40]	0,015 *
Studienzentrum 20				
N'	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	20,00 (21,21)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-2,06 (7,69)	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 21				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	52,50 (4,95)	6,00 (0,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-38,02 (7,91)	-2,67 (7,89)	-35,36 [-58,49; -12,23]	0,003 *
Studienzentrum 22				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	35,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,16 (10,83)	-	-	-
Studienzentrum 23				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,00 (-)	16,00 (16,97)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-62,96 (11,67)	-6,73 (7,73)	-56,22 [-84,99; -27,46]	<0,001 *
Studienzentrum 24				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,00 (9,90)	2,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,97 (7,67)	-7,84 (11,06)	-7,13 [-33,96; 19,69]	0,596
Studienzentrum 25				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,00 (18,38)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,63 (7,65)	-	-	-
Studienzentrum 26				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,00 (-)	42,00 (9,90)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,34 (10,94)	-7,60 (7,73)	-9,74 [-36,36; 16,89]	0,466

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 27				
N'	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	32,50 (3,54)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-5,89 (7,66)	-	-
Studienzentrum 28				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	9,00 (5,66)	16,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-11,29 (7,83)	-13,73 (10,87)	2,45 [-24,19; 29,08]	0,854
Studienzentrum 29				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,00 (-)	44,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,31 (10,86)	2,48 (10,90)	-0,17 [-30,90; 30,56]	0,991
Studienzentrum 30				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	28,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-28,21 (10,82)	-	-	-
Studienzentrum 31				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,00 (18,38)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-27,51 (7,65)	-	-	-
Studienzentrum 32				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	37,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-4,57 (10,84)	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SUB)	**Secukinumab (N=56)**	**Fumarsäureester (N=49)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 33				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	29,67 (15,50)	23,00 (4,36)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-26,06 (6,25)	-5,35 (6,27)	-20,71 [-38,48; -2,94]	0,023 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + NAPSI Score zu Studienbeginn + Studienzentrum + Studienzentrum*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-4-5-1 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts NAPSI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Studienzentren 1, 3, 11, 19, 21, 23 und 33 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei den Studienzentren 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 24, 26, 28 und 29 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Für alle weiteren Zentren lässt sich aufgrund der geringen Anzahl an Patienten kein Gruppenunterschied bestimmen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Da sich insgesamt nur punktuell Hinweise oder Belege auf eine mögliche Effektmodifikation zeigen, ist nicht davon auszugehen, dass für den Endpunkt NAPSI eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal vorliegt.

4.3.1.3.2.4 DLQI – RCT

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter								
DLQI Score	0,184	Hinweis	0,077	Hinweis	--		0,006	Beleg

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457AD E06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
DLQI 0/1 Response	0,384	-	0,316	-	0,788	-	0,049	Beleg
Subgruppenmerkmal Geschlecht								
DLQI Score	0,547	-	0,378	-		--	0,021	Beleg
DLQI 0/1 Response	0,753	-	0,417	-	0,258	-	0,756	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere								
DLQI Score	0,479	-	0,116	Hinweis		--	0,634	-
DLQI 0/1 Response	0,242	-	0,178	Hinweis	0,484	-	0,130	Hinweis
Subgruppenmerkmal Studienzentrum								
DLQI Score	0,892	-	0,193	Hinweis		--	0,743	-
DLQI 0/1 Response	N.E.	-	N.E.	-	0,696	-	N.E.	-

Bewertung: Beleg: $p < 0,05$; Hinweis: $p < 0,2$

N.E.: Not estimable

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen C-8-2-1, C-8-2-2, C-8-2-3, C-8-2-4, A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4, B-8-2-1, B-8-2-2, B-8-2-3, B-8-2-4 (7-9)

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt DLQI dargestellt.

Multiple Imputation

In der Analyse nach Multipler Imputation lässt sich für den DLQI Score ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter feststellen.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
Interaktionstest				0,184
Alter < 65 Jahre				
N'	98	88		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,13 (5,16)	18,78 (5,45)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,84 (0,55)	-11,59 (0,84)	-4,26 [-6,09; -2,42]	<0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	7	7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,57 (6,27)	14,57 (4,35)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-13,13 (2,00)	-13,07 (2,61)	-0,06 [-6,35; 6,23]	0,985

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-5-2-1 (9)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

As Observed Analyse

In der As Observed Analyse zeigen sich für den DLQI Score Hinweise auf mögliche Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale Alter, Krankheitsschwere und Studienzentrum. Zudem lässt sich für die DLQI 0/1 Response ein Hinweis auf mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere feststellen.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
Interaktionstest				0,077
Alter < 65 Jahre				
N'	93	45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,16 (5,19)	18,62 (5,55)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,73 (0,53)	-11,82 (0,76)	-3,91 [-5,56; -2,26]	<0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,17 (6,77)	15,33 (4,04)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-13,07 (1,94)	-14,98 (2,65)	1,91 [-4,31; 8,13]	0,543

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-5-2-1 (7)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
Interaktionstest				0,116
Mittelschwere Psoriasis				
N'	40	26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	16,93 (5,31)	17,27 (5,45)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,83 (0,81)	-12,75 (1,01)	-2,08 [-4,46; 0,29]	0,085
Schwere Psoriasis				
N'	59	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,49 (5,40)	19,77 (5,35)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,02 (0,69)	-11,28 (1,08)	-4,74 [-7,00; -2,49]	<0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-5-4-1 (7)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI Score zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe mit schwerer Psoriasis ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
Interaktionstest				0,193
Studienzentrum 1				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	20,67 (4,93)	19,33 (4,51)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,00 (2,42)	-6,52 (2,41)	-7,48 [-14,25; -0,71]	0,031 *
Studienzentrum 2				
N'	2	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,50 (3,54)	18,75 (5,91)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,09 (2,95)	-13,12 (2,09)	-4,97 [-12,15; 2,20]	0,172
Studienzentrum 3				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	14,50 (2,12)	24,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,65 (2,96)	-6,70 (4,20)	-10,95 [-21,20; -0,70]	0,037 *
Studienzentrum 4				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 5				
N'	10	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,60 (6,54)	20,50 (7,05)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,51 (1,32)	-14,31 (2,09)	-2,20 [-7,10; 2,70]	0,375

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 6				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	16,00 (1,73)	15,50 (2,12)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,82 (2,41)	-16,26 (2,96)	1,44 [-6,12; 9,01]	0,705
Studienzentrum 7				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,15 (4,17)	-	-	-
Studienzentrum 8				
N'	1	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,00 (-)	22,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,93 (4,17)	-17,48 (4,18)	-0,45 [-12,19; 11,29]	0,940
Studienzentrum 9				
N'	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,00 (3,35)	20,67 (2,89)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,81 (1,70)	-10,33 (2,42)	-7,48 [-13,35; -1,62]	0,013 *
Studienzentrum 10				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	11,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,26 (4,21)	-	-	-
Studienzentrum 11				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	16,00 (5,66)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,82 (2,95)	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 12				
N'	4	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	14,75 (4,11)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-13,43 (2,10)	-	-	-
Studienzentrum 13				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	20,50 (4,95)	9,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,81 (2,96)	-16,04 (4,23)	3,23 [-7,07; 13,53]	0,535
Studienzentrum 14				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-13,04 (4,17)	-	-	-
Studienzentrum 15				
N'	6	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,00 (5,62)	11,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,81 (1,70)	-14,26 (4,21)	-1,55 [-10,58; 7,48]	0,734
Studienzentrum 16				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	19,00 (2,65)	24,00 (7,07)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,15 (2,41)	-9,20 (2,99)	-7,95 [-15,55; -0,35]	0,041 *
Studienzentrum 17				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,33 (9,61)	11,00 (0,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,52 (2,44)	-16,76 (3,00)	-0,76 [-8,33; 6,81]	0,843

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 18				
N'	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	23,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-2,59 (4,19)	-	-
Studienzentrum 19				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,50 (7,78)	20,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,04 (2,97)	-16,26 (4,17)	0,22 [-9,98; 10,41]	0,966
Studienzentrum 20				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	23,50 (0,71)	21,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,14 (2,98)	-18,37 (4,18)	4,22 [-5,93; 14,38]	0,411
Studienzentrum 21				
N'	4	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	20,25 (8,22)	20,00 (4,83)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,78 (2,09)	-17,76 (2,09)	-0,03 [-5,88; 5,83]	0,993
Studienzentrum 22				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	20,67 (5,51)	12,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-18,33 (2,42)	-9,37 (4,20)	-8,96 [-18,62; 0,70]	0,069
Studienzentrum 23				
N'	5	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	21,00 (1,22)	13,50 (10,61)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,97 (1,88)	-12,54 (2,97)	-4,43 [-11,46; 2,60]	0,214

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 24				
N'	3	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,67 (4,62)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,22 (2,43)	-	-	-
Studienzentrum 25				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	20,00 (8,89)	23,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,26 (2,41)	-17,59 (4,19)	5,33 [-4,24; 14,91]	0,272
Studienzentrum 26				
N'	5	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	16,00 (3,08)	20,67 (1,15)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,82 (1,87)	-10,66 (2,42)	-4,15 [-10,24; 1,94]	0,179
Studienzentrum 27				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	10,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,15 (4,22)	-	-	-
Studienzentrum 28				
N'	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	16,00 (5,02)	19,00 (5,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,98 (1,71)	-9,81 (2,41)	-7,17 [-13,04; -1,29]	0,017 *
Studienzentrum 29				
N'	4	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,75 (4,86)	20,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-16,01 (2,09)	-2,26 (4,17)	-13,75 [-23,02; -4,48]	0,004 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 30				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	22,00 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,48 (4,18)	-	-	-
Studienzentrum 31				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,00 (11,31)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-17,37 (2,99)	-	-	-
Studienzentrum 32				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,67 (8,14)	8,00 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-13,78 (2,41)	-10,93 (4,24)	-2,84 [-12,55; 6,86]	0,562
Studienzentrum 33				
N'	5	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,40 (5,41)	17,40 (5,55)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,68 (1,87)	-14,57 (1,87)	-1,11 [-6,35; 4,13]	0,675

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)

*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + DLQI Score zu Studienbeginn + Studienzentrum + Studienzentrum*Behandlung

Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-5-5-1 (7)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI Score zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Studienzentren 1, 3, 9, 16, 28 und 29 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei den übrigen Studienzentren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	99	48			
DLQI 0/1 Response					
Interaktionstest			p=0,178		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	27 (67,50)	12 (46,15)	2,41 [0,87; 6,68] 0,091	1,46 [0,92; 2,33] 0,111	0,21 [-0,03; 0,45] 0,082
Schwere Psoriasis					
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	45 (76,27)	7 (31,82)	6,70 [2,27; 19,78] 0,001 *	2,40 [1,28; 4,49] 0,006 *	0,44 [0,22; 0,67] <0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: p < 0,05

Statistisches Modell für DLQI-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + DLQI Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-5-4-2 (7)

Bei Betrachtung der DLQI 0/1 Response zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe mit schwerer Psoriasis ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Ereigniszeitanalyse

In der Ereigniszeitanalyse lässt sich für den DLQI kein Hinweis oder Beleg für eine mögliche Effektmodifikation feststellen.

LOCF-Analyse

In der LOCF-Analyse zeigen sich für den DLQI Score Belege für mögliche Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht. Des Weiteren lassen sich für die DLQI 0/1 Response ein Beleg auf mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter sowie ein Hinweis auf mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere feststellen.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
Interaktionstest				0,006 *
Alter < 65 Jahre				
N'	98	88		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,13 (5,16)	18,78 (5,45)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,40 (0,71)	-7,55 (0,79)	-7,85 [-9,70; -6,00]	<0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	7	7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,57 (6,27)	14,57 (4,35)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,84 (2,50)	-12,02 (2,55)	2,18 [-4,65; 9,01]	0,530

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung

Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-5-2-1 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied

feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI Score für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
DLQI Score				
Interaktionstest				0,021 *
Männlich				
N'	65	59		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	17,20 (5,23)	17,39 (5,84)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-14,58 (0,89)	-9,19 (0,93)	-5,39 [-7,69; -3,09]	<0,001 *
Weiblich				
N'	40	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	18,85 (5,40)	20,25 (4,33)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-15,68 (1,08)	-5,71 (1,19)	-9,97 [-12,99; -6,96]	<0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + DLQI Score zu Studienbeginn + Geschlecht + Geschlecht*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-5-3-1 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI Score zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
DLQI 0/1 Response					
Interaktionstest			p=0,049 *		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	71 (72,45)	20 (22,73)	9,04 [4,60; 17,78] <0,001 *	3,19 [2,13; 4,78] <0,001 *	0,50 [0,37; 0,62] <0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	4 (57,14)	4 (57,14)	0,94 [0,11; 8,03] 0,958	1,00 [0,40; 2,48] 1,000	0,00 [-0,52; 0,52] 1,000

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für DLQI-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + DLQI Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-5-2-2 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI 0/1 Response zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen auf Basis des RR kein Unterschied zwischen den Studienarmen identifizieren. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter ausgegangen.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
DLQI 0/1 Response					
Interaktionstest			p=0,130		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	29 (67,44)	16 (30,77)	4,60 [1,91; 11,07] 0,001 *	2,19 [1,39; 3,46] 0,001 *	0,37 [0,18; 0,55] <0,001 *
Schwere Psoriasis					
Anzahl DLQI 0/1 Responder (n(%))	46 (74,19)	8 (18,60)	12,60 [4,80; 33,11] <0,001 *	3,99 [2,10; 7,58] <0,001 *	0,56 [0,40; 0,72] <0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für DLQI-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + DLQI Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-5-4-2 (8)

Bei Betrachtung des Endpunkts DLQI 0/1 Response zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ausgegangen.

Da insgesamt nur punktuell Hinweise oder Belege für eine mögliche Effektmodifikation auftauchen, ist nicht davon auszugehen, dass für den Endpunkt DLQI eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal vorliegt.

4.3.1.3.2.5 SF-36 – RCT

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter								
Körperlicher Gesamtscore	0,603	-	0,636	-		--	0,702	-
Psychischer Gesamtscore	0,583	-	0,382	-		--	0,995	-
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,635	-	0,697	-		--	0,843	-
Körperliche Rollenfunktion	0,391	-	0,335	-		--	0,705	-
Körperliche Schmerzen	0,587	-	0,504	-		--	0,838	-
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,597	-	0,661	-		--	0,882	-
Vitalität	0,279	-	0,065	Hinweis		--	0,663	-
Soziale Funktionsfähigkeit	0,971	-	0,920	-		--	0,345	-
Emotionale Rollenfunktion	0,932	-	0,889	-		--	0,559	-
Psychisches Wohlbefinden	0,399	-	0,087	Hinweis		--	0,735	-
Körperlicher Gesamtscore - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,267	-	N.E.	-
Psychischer Gesamtscore - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,989	-	N.E.	-
Körperliche Funktionsfähigkeit - Response	0,250	-	N.E.	-	0,676	-	0,102	Hinweis
Körperliche Rollenfunktion - Response	0,435	-	0,657	-	0,289	-	0,679	-
Körperliche Schmerzen - Response	0,584	-	0,408	-	0,321	-	0,514	-
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,883	-	0,857	-

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Vitalität - Response	0,295	-	N.E.	-	0,145	Hinweis	0,474	-
Soziale Funktionsfähigkeit - Response	0,878	-	0,742	-	0,817	-	0,177	Hinweis
Emotionale Rollenfunktion - Response	0,725	-	0,879	-	0,998	-	0,169	Hinweis
Psychisches Wohlbefinden - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,984	-	0,439	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht								
Körperlicher Gesamtscore	0,438	-	0,574	-		--	0,108	Hinweis
Psychischer Gesamtscore	0,525	-	0,323	-		--	0,254	-
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,196	Hinweis	0,228	-		--	0,026	Beleg
Körperliche Rollenfunktion	0,866	-	0,690	-		--	0,238	-
Körperliche Schmerzen	0,256	-	0,205	-		--	0,033	Beleg
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,798	-	0,745	-		--	0,565	-
Vitalität	0,333	-	0,125	Hinweis		--	0,091	Hinweis
Soziale Funktionsfähigkeit	0,862	-	0,874	-		--	0,262	-
Emotionale Rollenfunktion	0,331	-	0,201	-		--	0,007	Beleg
Psychisches Wohlbefinden	0,815	-	0,386	-		--	0,455	-
Körperlicher Gesamtscore - Response	0,899	-	0,945	-	0,538	-	0,242	-
Psychischer Gesamtscore - Response	0,951	-	0,483	-	0,694	-	0,515	-
Körperliche Funktionsfähigkeit - Response	0,448	-	0,870	-	0,283	-	0,035	Beleg
Körperliche Rollenfunktion - Response	0,578	-	0,349	-	0,783	-	0,664	-

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Körperliche Schmerzen - Response	0,791	-	0,585	-	0,565	-	0,280	-
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung - Response	0,421	-	0,346	-	0,254	-	0,679	-
Vitalität - Response	0,515	-	0,519	-	0,574	-	0,217	-
Soziale Funktionsfähigkeit - Response	0,660	-	0,214	-	0,335	-	0,914	-
Emotionale Rollenfunktion - Response	0,269	-	0,724	-	0,360	-	0,042	Beleg
Psychisches Wohlbefinden - Response	0,634	-	0,284	-	0,337	-	0,274	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere								
Körperlicher Gesamtscore	0,427	-	0,330	-		--	0,819	-
Psychischer Gesamtscore	0,053	Hinweis	0,058	Hinweis		--	0,178	Hinweis
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,529	-	0,487	-		--	0,342	-
Körperliche Rollenfunktion	0,927	-	0,912	-		--	0,833	-
Körperliche Schmerzen	0,622	-	0,728	-		--	0,937	-
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,670	-	0,829	-		--	0,217	-
Vitalität	0,369	-	0,668	-		--	0,330	-
Soziale Funktionsfähigkeit	0,636	-	0,418	-		--	0,438	-
Emotionale Rollenfunktion	0,140	Hinweis	0,075	Hinweis		--	0,723	-
Psychisches Wohlbefinden	0,298	-	0,358	-		--	0,445	-
Körperlicher Gesamtscore - Response	0,554	-	0,772	-	0,586	-	0,539	-
Psychischer Gesamtscore - Response	0,044	Beleg	0,006	Beleg	0,235	-	0,004	Beleg

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Körperliche Funktionsfähigkeit - Response	0,291	-	0,422	-	0,808	-	0,218	-
Körperliche Rollenfunktion - Response	0,571	-	0,327	-	0,368	-	0,444	-
Körperliche Schmerzen - Response	0,411	-	0,347	-	0,353	-	0,765	-
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung - Response	0,843	-	0,809	-	0,939	-	0,573	-
Vitalität - Response	0,333	-	0,470	-	0,359	-	0,150	Hinweis
Soziale Funktionsfähigkeit - Response	0,380	-	0,097	Hinweis	0,867	-	0,168	Hinweis
Emotionale Rollenfunktion - Response	0,265	-	0,098	Hinweis	0,082	Hinweis	0,142	Hinweis
Psychisches Wohlbefinden - Response	0,936	-	0,815	-	0,809	-	0,482	-
Subgruppenmerkmal Studienzentrum								
Körperlicher Gesamtscore	0,888	-	0,996	-		--	0,066	Hinweis
Psychischer Gesamtscore	0,907	-	0,898	-		--	0,719	-
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,916	-	0,878	-		--	0,367	-
Körperliche Rollenfunktion	0,995	-	0,534	-		--	0,886	-
Körperliche Schmerzen	0,814	-	0,968	-		--	0,336	-
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,563	-	0,730	-		--	0,251	-
Vitalität	0,979	-	0,997	-		--	0,672	-
Soziale Funktionsfähigkeit	0,934	-	0,965	-		--	0,965	-
Emotionale Rollenfunktion	0,947	-	0,314	-		--	0,473	-
Psychisches Wohlbefinden	0,420	-	0,671	-		--	0,333	-

	Multiple Imputation		As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse		LOCF-Analyse	
CAIN457ADE06 (FAS)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Körperlicher Gesamtscore - Response	N.E.	-	N.E.	-	1,000	-	N.E.	-
Psychischer Gesamtscore - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,357	-	N.E.	-
Körperliche Funktionsfähigkeit - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,999	-	N.E.	-
Körperliche Rollenfunktion - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,987	-	N.E.	-
Körperliche Schmerzen - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,878	-	N.E.	-
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,979	-	N.E.	-
Vitalität - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,743	-	N.E.	-
Soziale Funktionsfähigkeit - Response	N.E.	-	N.E.	-	N.E.	-	N.E.	-
Emotionale Rollenfunktion - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,920	-	N.E.	-
Psychisches Wohlbefinden - Response	N.E.	-	N.E.	-	0,828	-	N.E.	-

Bewertung: Beleg: $p < 0,05$; Hinweis: $p < 0,2$
N.E.: Not estimable
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen C-8-2-1, C-8-2-2, C-8-2-3, C-8-2-4, A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4, B-8-2-1, B-8-2-2, B-8-2-3, B-8-2-4 (7-9)

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt SF-36 dargestellt.

Multiple Imputation

In der Analyse nach Multipler Imputation zeigen sich für die SF-36 Scores Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für den psychischen Gesamtscore sowie für die Dimension emotionale Rollenfunktion. Zudem lässt sich ein Hinweis auf mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht für die Dimension körperliche Funktionsfähigkeit feststellen.

Des Weiteren zeigt sich für die SF-36 Response ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für den psychischen Gesamtscore.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Psychischer Gesamtscore				
Interaktionstest				0,053
Mittelschwere Psoriasis				
N'	43	52		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,29 (12,67)	41,63 (11,43)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,84 (1,38)	10,26 (1,71)	-0,41 [-4,14; 3,31]	0,827
Schwere Psoriasis				
N'	62	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,77 (11,59)	39,56 (11,19)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,70 (1,20)	8,05 (1,66)	4,65 [1,11; 8,19]	0,010 *
SF-36: Emotionale Rollenfunktion				
Interaktionstest				0,140
Mittelschwere Psoriasis				
N'	43	52		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	41,19 (13,88)	42,91 (11,66)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,23 (1,29)	9,62 (1,47)	0,60 [-2,79; 3,99]	0,728
Schwere Psoriasis				
N'	62	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,35 (12,88)	40,38 (12,02)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,42 (1,09)	6,14 (1,66)	4,28 [0,79; 7,78]	0,016 *

N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-6-4-1 (9)

Für den psychischen Gesamtscore ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe mit schwerer Psoriasis zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Für die Dimension emotionale Rollenfunktion ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Für die Subgruppe mit schwerer Psoriasis zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, Multiple Imputation)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit				
Interaktionstest				0,196
Männlich				
N'	65	59		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	49,74 (7,91)	51,45 (6,90)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,90 (0,68)	5,49 (0,75)	-0,59 [-2,35; 1,17]	0,512
Weiblich				
N'	40	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,12 (8,73)	45,04 (10,60)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,00 (0,81)	3,58 (1,01)	1,42 [-0,98; 3,82]	0,246

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Methode der Multiplen Imputation ersetzt *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn + Geschlecht + Geschlecht*Behandlung Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle C-6-3-1 (9)				

Für die Dimension körperliche Funktionsfähigkeit ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

As Observed Analyse

In der As Observed Analyse zeigen sich Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter für die SF-36 Dimensionen Vitalität und psychisches Wohlbefinden. Zudem lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht für die Dimension Vitalität feststellen. Weitere Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation zeigen sich für den psychischen Gesamtscore und die Dimension emotionale Rollenfunktion durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere.

Hinsichtlich der SF-36 Response lässt sich ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für den psychischen Gesamtscore feststellen. Weiterhin zeigen sich Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für die Dimensionen soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Vitalität				
Interaktionstest				0,065
Alter < 65 Jahre				
N'	92	42		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,82 (9,03)	47,72 (9,28)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,66 (0,93)	7,71 (1,46)	0,94 [-2,16; 4,04]	0,548
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	51,61 (5,84)	50,62 (7,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	16,40 (3,50)	4,50 (4,81)	11,91 [0,67; 23,14]	0,038 *
SF-36: Psychisches Wohlbefinden				
Interaktionstest				0,087
Alter < 65 Jahre				
N'	92	42		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	42,22 (10,82)	43,52 (9,86)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,27 (0,79)	8,54 (1,21)	0,73 [-1,85; 3,31]	0,574
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	6	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	43,45 (5,59)	46,51 (7,55)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	13,67 (2,93)	4,34 (4,06)	9,33 [-0,18; 18,85]	0,054

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-2-1 (7)

Für die Dimension Vitalität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren lässt sich dagegen kein

statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Für die Dimension psychisches Wohlbefinden lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter feststellen. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter ausgegangen.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Vitalität				
Interaktionstest				0,125
Männlich				
N'	61	33		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	47,73 (9,03)	49,09 (8,48)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,96 (1,17)	8,66 (1,62)	0,30 [-3,37; 3,97]	0,871
Weiblich				
N'	37	12		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	43,61 (8,33)	44,68 (10,40)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,15 (1,50)	3,44 (2,61)	5,71 [-0,02; 11,44]	0,051

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn + Geschlecht + Geschlecht*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-3-1 (7)

Für die Dimension Vitalität ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Psychischer Gesamtscore				
Interaktionstest				0,058
Mittelschwere Psoriasis				
N'	38	23		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,36 (12,87)	43,55 (9,07)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,97 (1,29)	9,56 (1,75)	0,41 [-3,60; 4,42]	0,839
Schwere Psoriasis				
N'	49	18		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,60 (11,58)	40,96 (12,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,85 (1,17)	6,99 (1,89)	5,86 [1,86; 9,86]	0,005 *
SF-36: Emotionale Rollenfunktion				
Interaktionstest				0,075
Mittelschwere Psoriasis				
N'	40	25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	41,37 (13,83)	45,17 (11,18)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,11 (1,20)	10,40 (1,57)	-0,29 [-3,87; 3,29]	0,873
Schwere Psoriasis				
N'	58	21		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,96 (12,79)	42,24 (11,71)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,32 (1,02)	6,06 (1,64)	4,26 [0,81; 7,71]	0,016 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse mit Baseline und Post-Baseline-Wert, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-4-1 (7)

Für den psychischen Gesamtscore zeigt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Für die Dimension emotionale Rollenfunktion zeigt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, As Observed Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	98	45			
SF-36: Psychischer Gesamtscore					
Interaktionstest			p=0,006 *		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	23 (60,53)	18 (78,26)	0,29 [0,08; 1,06] 0,061 *	0,77 [0,55; 1,08] 0,133	-0,18 [-0,41; 0,05] 0,130
Schwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	35 (71,43)	8 (44,44)	4,20 [1,10; 16,11] 0,036 *	1,61 [0,93; 2,77] 0,089	0,27 [0,01; 0,53] 0,044 *
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit					
Interaktionstest			p=0,097		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	23 (57,50)	14 (60,87)	0,40 [0,08; 2,05] 0,271	0,94 [0,62; 1,44] 0,792	-0,03 [-0,29; 0,22] 0,793

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Schwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	37 (68,52)	12 (60,00)	3,06 [0,55; 17,09] 0,202	1,14 [0,76; 1,71] 0,516	0,09 [-0,16; 0,33] 0,501
SF-36: Emotionale Rollenfunktion					
Interaktionstest			p=0,098		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	22 (55,00)	15 (60,00)	0,37 [0,09; 1,56] 0,175	0,92 [0,60; 1,40] 0,689	-0,05 [-0,30; 0,20] 0,691
Schwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	33 (56,90)	9 (42,86)	2,21 [0,48; 10,23] 0,311	1,33 [0,77; 2,28] 0,306	0,14 [-0,11; 0,39] 0,265

N': Anzahl Patienten in der Analyse, ausgewertet mit fehlenden Werten (as observed)
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für SF-36-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-4-2 (7)

Für den psychischen Gesamtscore der SF-36 Response ergibt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe mit schwerer Psoriasis ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern, jedoch nur hinsichtlich der OR und RD. Bei der Subgruppe mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der Dimensionen soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ausgegangen.

Ereigniszeitanalyse

In der Ereigniszeitanalyse zeigen sich für die SF-36 Response Hinweise auf mögliche Effektmodifikation zum einen für die Dimension Vitalität durch das Subgruppenmerkmal Alter sowie zum anderen für die Dimension emotionale Rollenfunktion durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: Vitalität				
Interaktionstest				0,145
Alter < 65 Jahre				
N'	98	88		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,99 [0,95; 3,71]	2,17 [0,95; 3,78]		
50%-Quantil [95%-KI]	4,17 [3,71; 5,55]	5,75 [3,81; -]	1,31 [0,77; 2,23]	0,317
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	7	7		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [0,92; 5,55]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	5,55 [0,92; -]	-	8,07 [0,76; 85,47]	0,083

N': Anzahl Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für HR:

Log(Hazard Ratio) = Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-2-3 (7)

Für die Ereigniszeitanalyse der SF-36 Response zeigt sich für die Dimension Vitalität ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter ausgegangen.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse (Woche 24)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten SF-36 Response: emotionale Rollenfunktion				
Interaktionstest				0,082
Mittelschwere Psoriasis				
N'	43	52		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [0,95; 1,18]	0,95 [0,92; 1,02]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,94 [1,02; -]	3,12 [0,99; -]	0,54 [0,27; 1,07]	0,076
Schwere Psoriasis				
N'	62	43		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,95 [0,95; 1,05]	0,99 [0,95; 3,06]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,71 [1,05; 4,53]	3,68 [1,22; -]	1,26 [0,64; 2,46]	0,502

N': Anzahl Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere*Behandlung + Studienzentrum
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-6-4-3 (7)

Für die Dimension emotionale Rollenfunktion ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ausgegangen.

LOCF-Analyse

In der LOCF Analyse zeigen sich für die SF-36 Scores Belege für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht für die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und emotionale Rollenfunktion. Zudem zeigen sich Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht für den körperlichen Gesamtscore und die Dimension Vitalität. Weitere Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation zeigen sich für den

psychischen Gesamtscore durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere und für den körperlichen Gesamtscore durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum.

Hinsichtlich der SF-36 Response zeigen sich Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter für die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion. Weiterhin zeigen sich Belege für mögliche Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht für die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion. Auch für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere lässt sich ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation für den psychischen Gesamtscore feststellen. Zudem zeigen sich Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für die Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore				
Interaktionstest				0,108
Männlich				
N'	62	56		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,51 (8,55)	50,45 (7,32)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,24 (0,94)	3,40 (0,98)	1,84 [-0,65; 4,33]	0,146
Weiblich				
N'	35	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	47,89 (8,00)	45,48 (10,35)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,32 (1,22)	-0,03 (1,28)	5,35 [1,99; 8,71]	0,002 *
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit				
Interaktionstest				0,026 *
Männlich				
N'	63	58		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	49,67 (7,94)	51,50 (6,89)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,86 (0,82)	3,77 (0,85)	0,09 [-2,08; 2,25]	0,937

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Weiblich				
N'	39	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,17 (8,75)	45,38 (10,64)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,76 (1,01)	0,51 (1,12)	4,25 [1,45; 7,06]	0,003 *
SF-36: Körperliche Schmerzen				
Interaktionstest				0,033 *
Männlich				
N'	65	59		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	44,92 (11,65)	46,22 (10,93)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,12 (1,45)	7,48 (1,53)	3,64 [-0,11; 7,39]	0,057
Weiblich				
N'	40	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	41,38 (11,53)	39,49 (11,49)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,27 (1,76)	0,75 (1,92)	10,52 [5,64; 15,40]	<0,001 *
SF-36: Vitalität				
Interaktionstest				0,091
Männlich				
N'	65	58		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	47,57 (8,93)	48,60 (9,00)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,32 (1,17)	5,74 (1,25)	1,58 [-1,48; 4,65]	0,309
Weiblich				
N'	39	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	43,69 (8,29)	42,92 (9,29)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,13 (1,44)	2,08 (1,57)	6,04 [2,04; 10,04]	0,003 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Emotionale Rollenfunktion				
Interaktionstest				0,007 *
Männlich				
N'	64	59		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	42,02 (12,76)	44,66 (10,86)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,77 (1,19)	6,47 (1,26)	2,29 [-0,80; 5,39]	0,146
Weiblich				
N'	40	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	38,50 (13,89)	37,02 (11,96)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,68 (1,44)	1,24 (1,57)	9,43 [5,44; 13,43]	<0,001 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn + Geschlecht + Geschlecht*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-3-1 (8)

Für die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und emotionale Rollenfunktion ergibt der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effektmaße sind jeweils gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei weiblichen Patienten ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die männlichen Patienten lässt sich dagegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist in diesen Fällen aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Für den körperlichen Gesamtscore und die Dimension Vitalität ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effektmaße sind jeweils gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei weiblichen Patienten ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für männliche Patienten lässt sich dagegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist in diesen Fällen aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Psychischer Gesamtscore				
Interaktionstest				0,178
Mittelschwere Psoriasis				
N'	42	50		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	40,21 (12,73)	41,56 (11,17)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,74 (1,54)	6,27 (1,43)	2,46 [-1,25; 6,18]	0,192
Schwere Psoriasis				
N'	55	38		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	39,69 (11,73)	39,23 (11,43)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,76 (1,39)	4,65 (1,64)	6,11 [2,31; 9,90]	0,002 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + Studienzentrum + SF-36 Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-4-1 (8)

Für den Endpunkt SF-36 Score psychischer Gesamtscore zeigt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Scores für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
SF-36: Körperlicher Gesamtscore				
Interaktionstest				0,066
Studienzentrum 1				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,41 (9,19)	47,53 (1,87)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,46 (3,55)	0,49 (3,55)	2,97 [-6,96; 12,90]	0,555
Studienzentrum 2				
N'	3	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	53,55 (2,61)	55,45 (5,78)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,97 (3,56)	6,96 (3,11)	-4,99 [-14,28; 4,30]	0,290
Studienzentrum 3				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	55,80 (2,93)	46,73 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,18 (3,58)	-17,92 (6,15)	24,10 [10,01; 38,19]	0,001 *
Studienzentrum 4				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	55,27 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,53 (6,16)	-	-	-
Studienzentrum 5				
N'	10	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	50,91 (10,57)	50,85 (6,84)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,43 (1,95)	7,04 (2,51)	1,39 [-4,89; 7,67]	0,663

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 6				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	42,08 (8,79)	54,44 (8,20)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,15 (3,57)	4,03 (4,36)	3,12 [-8,09; 14,34]	0,582
Studienzentrum 7				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	52,70 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,22 (6,15)	-	-	-
Studienzentrum 8				
N'	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	30,10 (-)	51,22 (6,68)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,39 (6,26)	2,68 (4,35)	5,70 [-9,44; 20,85]	0,458
Studienzentrum 9				
N'	6	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	53,23 (4,35)	50,28 (5,70)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,45 (2,53)	2,54 (3,07)	6,91 [-0,95; 14,77]	0,084
Studienzentrum 10				
N'	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	49,80 (-)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,79 (6,15)	-	-	-
Studienzentrum 11				
N'	2	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	53,79 (4,67)	59,74 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,98 (4,36)	5,85 (6,19)	0,13 [-14,78; 15,05]	0,986

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 12				
N'	4	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	44,09 (2,37)	53,81 (2,95)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,33 (3,09)	-0,65 (3,09)	3,98 [-4,71; 12,68]	0,366
Studienzentrum 13				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,57 (0,01)	48,32 (5,88)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,66 (4,35)	9,58 (4,35)	-4,92 [-17,08; 7,25]	0,425
Studienzentrum 14				
N'	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	29,52 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-10,77 (6,27)	-	-
Studienzentrum 15				
N'	5	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	43,56 (10,12)	50,44 (10,90)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,92 (2,77)	2,31 (2,51)	1,61 [-5,81; 9,03]	0,668
Studienzentrum 16				
N'	2	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	51,88 (3,42)	46,33 (9,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,79 (4,35)	2,07 (3,55)	6,71 [-4,41; 17,84]	0,235
Studienzentrum 17				
N'	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	44,35 (7,44)	37,77 (9,31)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,24 (3,56)	9,45 (3,62)	-1,21 [-11,18; 8,75]	0,810

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 18				
N'	0	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	40,90 (13,22)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	0,70 (4,37)	-	-
Studienzentrum 19				
N'	2	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	46,06 (12,57)	45,94 (13,54)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,66 (4,35)	3,27 (3,55)	-12,93 [-24,03; -1,83]	0,023 *
Studienzentrum 20				
N'	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	51,79 (0,60)	51,29 (8,94)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,54 (4,35)	-1,84 (4,35)	3,38 [-8,78; 15,54]	0,583
Studienzentrum 21				
N'	4	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	41,97 (11,72)	56,52 (6,43)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,56 (3,10)	7,10 (3,12)	3,46 [-5,34; 12,27]	0,438
Studienzentrum 22				
N'	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	53,11 (4,76)	55,88 (-)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,75 (3,56)	3,02 (6,16)	5,74 [-8,31; 19,78]	0,421
Studienzentrum 23				
N'	4	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	44,71 (9,74)	49,45 (5,50)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,98 (3,08)	1,90 (3,07)	7,08 [-1,54; 15,70]	0,107

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 24				
N'	3	4		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	53,47 (6,21)	45,76 (8,35)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,47 (3,56)	0,44 (3,08)	7,03 [-2,31; 16,37]	0,139
Studienzentrum 25				
N'	4	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	44,20 (6,09)	53,88 (2,39)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,75 (3,09)	0,21 (4,36)	8,55 [-2,06; 19,15]	0,113
Studienzentrum 26				
N'	5	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	50,72 (6,42)	47,98 (4,37)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,57 (2,75)	1,75 (2,75)	4,82 [-2,88; 12,52]	0,218
Studienzentrum 27				
N'	1	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	46,56 (-)	40,89 (12,43)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,40 (6,15)	-7,18 (3,58)	19,57 [5,51; 33,63]	0,007 *
Studienzentrum 28				
N'	6	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	47,52 (11,83)	45,66 (4,32)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,83 (2,51)	2,51 (2,75)	3,32 [-4,05; 10,69]	0,374
Studienzentrum 29				
N'	1	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	51,54 (-)	38,02 (9,36)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,01 (6,15)	5,72 (3,61)	0,28 [-13,87; 14,44]	0,968

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**Mittelwertdifferenz [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 30				
N'	0	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	-	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-	-	-	-
Studienzentrum 31				
N'	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	52,13 (1,61)	-		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,97 (4,35)	-	-	-
Studienzentrum 32				
N'	3	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	48,43 (4,13)	61,11 (2,36)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,26 (3,55)	-3,89 (4,42)	9,14 [-2,08; 20,36]	0,109
Studienzentrum 33				
N'	7	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	45,96 (10,89)	46,01 (12,30)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,06 (2,33)	4,98 (2,51)	-3,92 [-10,68; 2,85]	0,254

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Studienbeginn = Behandlung + SF-36v2 Score zu Studienbeginn + Studienzentrum + Studienzentrum*Behandlung
Veränderung seit Studienbeginn = aktueller Wert – Wert zu Studienbeginn

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-5-1 (8)

Für den körperlichen Gesamtscore ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Studienzentren 3 und 27 zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Für das Studienzentrum 19 zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Fumarsäureestern im Vergleich zu Secukinumab. Bei allen weiteren Studienzentren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das

Subgruppenmerkmal Studienzentrum kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit					
Interaktionstest			p=0,102		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl Responder (n(%))	36 (37,89)	23 (27,06)	1,81 [0,80; 4,06] 0,153	1,40 [0,91; 2,16] 0,128	0,11 [-0,03; 0,24] 0,118
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl Responder (n(%))	3 (42,86)	6 (85,71)	0,10 [0,00; 2,87] 0,181	0,50 [0,20; 1,24] 0,134	-0,43 [-0,88; 0,02] 0,061
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit					
Interaktionstest			p=0,177		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl Responder (n(%))	62 (65,26)	40 (45,45)	4,41 [1,86; 10,42] 0,001 *	1,44 [1,09; 1,88] 0,009 *	0,20 [0,06; 0,34] 0,006 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl Responder (n(%))	3 (42,86)	3 (50,00)	0,67 [0,05; 8,96] 0,764	0,86 [0,27; 2,77] 0,796	-0,07 [-0,61; 0,47] 0,796
SF-36: Emotionale Rollenfunktion					
Interaktionstest			p=0,169		
Alter < 65 Jahre					
Anzahl Responder (n(%))	55 (56,70)	36 (40,91)	2,51 [1,16; 5,42] 0,020 *	1,39 [1,02; 1,88] 0,036 *	0,16 [0,02; 0,30] 0,030 *
Alter ≥ 65 Jahre					
Anzahl Responder (n(%))	2 (28,57)	3 (42,86)	0,39 [0,03; 4,85] 0,465	0,67 [0,16; 2,84] 0,584	-0,14 [-0,64; 0,35] 0,573

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für SF-36-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn + Alter + Alter*Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-2-2 (8)

Für die Dimension körperliche Funktionsfähigkeit der SF-36 Response ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter ausgegangen.

Für die Dimension soziale Funktionsfähigkeit ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Für die Dimension emotionale Rollenfunktion ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahren ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit					
Interaktionstest			p=0,035 *		
Männlich					
Anzahl Responder (n(%))	21 (33,33)	17 (29,31)	0,76 [0,29; 2,03] 0,588	1,14 [0,67; 1,93] 0,635	0,04 [-0,12; 0,21] 0,633
Weiblich					
Anzahl Responder (n(%))	18 (46,15)	12 (35,29)	4,96 [1,23; 19,91] 0,024 *	1,31 [0,74; 2,31] 0,354	0,11 [-0,12; 0,33] 0,343
SF-36: Emotionale Rollenfunktion					
Interaktionstest			p=0,042 *		
Männlich					
Anzahl Responder (n(%))	31 (48,44)	23 (38,98)	1,18 [0,47; 2,97] 0,727	1,24 [0,83; 1,87] 0,296	0,09 [-0,08; 0,27] 0,288
Weiblich					
Anzahl Responder (n(%))	26 (65,00)	16 (44,44)	5,98 [1,72; 20,87] 0,005 *	1,46 [0,95; 2,25] 0,083	0,21 [-0,01; 0,43] 0,066

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für SF-36-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn + Geschlecht + Geschlecht * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-3-2 (8)

Bei Betrachtung der Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion zeigt sich jeweils einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effekte sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei den weiblichen Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, jedoch jeweils nur hinsichtlich der OR. Bei den männlichen Patienten lässt sich dagegen jeweils kein statistischer Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des

Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Response für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer (Woche 24, LOCF-Analyse)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
SF-36: Psychischer Gesamtscore					
Interaktionstest			p=0,004 *		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	24 (57,14)	30 (60,00)	0,80 [0,31; 2,06] 0,646	0,95 [0,67; 1,35] 0,782	-0,03 [-0,23; 0,17] 0,782
Schwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	38 (69,09)	14 (36,84)	5,98 [2,18; 16,40] 0,001 *	1,88 [1,19; 2,95] 0,006 *	0,32 [0,13; 0,52] 0,001 *
SF-36: Vitalität					
Interaktionstest			p=0,150		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	16 (37,21)	14 (26,92)	1,42 [0,56; 3,59] 0,459	1,38 [0,76; 2,50] 0,285	0,10 [-0,09; 0,29] 0,284
Schwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	34 (55,74)	13 (31,71)	3,69 [1,49; 9,14] 0,005 *	1,76 [1,06; 2,90] 0,028 *	0,24 [0,05; 0,43] 0,013 *
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit					
Interaktionstest			p=0,168		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	25 (58,14)	23 (45,10)	2,12 [0,70; 6,39] 0,184	1,29 [0,87; 1,91] 0,208	0,13 [-0,07; 0,33] 0,203
Schwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	40 (67,80)	20 (46,51)	6,35 [2,01; 20,10] 0,002 *	1,46 [1,01; 2,10] 0,043 *	0,21 [0,02; 0,40] 0,029 *
SF-36: Emotionale Rollenfunktion					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (FAS)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Interaktionstest			p=0,142		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	23 (53,49)	24 (46,15)	1,35 [0,46; 3,92] 0,587	1,16 [0,77; 1,74] 0,475	0,07 [-0,13; 0,27] 0,475
Schwere Psoriasis					
Anzahl Responder (n(%))	34 (55,74)	15 (34,88)	4,12 [1,43; 11,84] 0,009 *	1,60 [1,00; 2,55] 0,049 *	0,21 [0,02; 0,40] 0,031 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse, fehlende Werte wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt
*: p < 0,05

Statistisches Modell für SF-36-Responderanalyse (OR):
logit(Anteil) = Behandlung + SF-36 Score zu Studienbeginn + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B-6-4-2 (8)

Für den psychischen Gesamtscore ergibt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe mit schwerer Psoriasis ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Für die Subgruppe mit schwerer Psoriasis ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Da insgesamt nur punktuell Hinweise oder Belege für eine mögliche Effektmodifikation auftauchen, ist nicht davon auszugehen, dass für den Endpunkt SF-36 eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal vorliegt.

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse	
CAIN457ADE06 (SAF)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter				
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse	N.E.	-	0,426	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse	0,710	-	0,516	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse	0,169	Hinweis	0,511	-
Subgruppenmerkmal Studienzentrum				
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse	N.E.	-	0,021	Beleg

Bewertung: Beleg: $p < 0,05$; Hinweis: $p < 0,2$
N.E.: Not estimable
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4 (7)

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse dargestellt.

In der Analyse zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für die Gesamtheit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse					
Interaktionstest			p=0,169		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	40 (93,02)	49 (94,23)	0,82 [0,16; 4,27] 0,810	0,99 [0,89; 1,10] 0,811	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,811
Schwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	48 (77,42)	41 (95,35)	0,17 [0,04; 0,78] 0,023 *	0,81 [0,70; 0,94] 0,006 *	-0,18 [-0,30; -0,06] 0,004 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für (OR): logit(Anteil) = Behandlung + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere * Behandlung

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-4-1 (7)

Bei Betrachtung der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind gleichgerichtet zugunsten von Secukinumab. Für die Subgruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis ergibt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Secukinumab, während in der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied festzustellen ist. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht zu erwarten.

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Studienzentrum für die Gesamtheit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse				
Interaktionstest				0,021 *
Studienzentrum 1				
N'	3	3		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,10 [0,10; 0,69]	0,03 [0,03; 0,99]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,43 [0,10; 0,69]	0,20 [0,03; 0,99]	0,88 [0,18; 4,39]	0,879
Studienzentrum 2				
N'	3	4		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,07 [0,07; 3,78]	0,59 [0,43; 0,79]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,62 [0,07; 3,78]	0,77 [0,43; 3,65]	0,97 [0,22; 4,36]	0,971
Studienzentrum 3				
N'	3	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,49 [0,49; -]	0,33 [0,33; 5,59]		
50%-Quantil [95%-KI]	2,37 [0,49; -]	2,96 [0,33; 5,59]	0,87 [0,12; 6,33]	0,889
Studienzentrum 4				
N'	1	0		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			-	-
25%-Quantil [95%-KI]	0,26 [-; -]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	0,26 [-; -]	-	0,88 [0,18; 4,39]	0,879
Studienzentrum 5				
N'	10	8		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	1,58 [0,26; -]	0,62 [0,07; 2,23]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	1,68 [0,07; -]	0,31 [0,07; 1,32]	0,113

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 6				
N'	3	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,23 [0,23; 3,25]	0,03 [0,03; 0,13]		
50%-Quantil [95%-KI]	3,02 [0,23; 3,25]	0,08 [0,03; 0,13]	0,06 [0,01; 0,37]	0,003 *
Studienzentrum 7				
N'	1	0		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			-	-
25%-Quantil [95%-KI]	0,13 [-; -]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	0,13 [-; -]	-	0,88 [0,18; 4,39]	0,879
Studienzentrum 8				
N'	1	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,13 [-; -]	1,77 [1,77; 1,91]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,13 [-; -]	1,84 [1,77; 1,91]	11,75 [1,03; 133,98]	0,047 *
Studienzentrum 9				
N'	6	5		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,26 [0,23; 0,39]	0,33 [0,03; 1,35]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,34 [0,23; 2,56]	1,28 [0,03; 1,51]	0,82 [0,25; 2,74]	0,753
Studienzentrum 10				
N'	1	0		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			-	-
25%-Quantil [95%-KI]	0,07 [-; -]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	0,07 [-; -]	-	0,88 [0,18; 4,39]	0,879
Studienzentrum 11				
N'	2	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	5,09 [5,09; -]	0,23 [0,23; 0,92]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	0,57 [0,23; 0,92]	0,08 [0,01; 0,87]	0,038 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 12				
N'	4	4		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,08 [0,07; 0,36]	0,03 [-; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,23 [0,07; -]	0,03 [0,03; 0,72]	0,17 [0,04; 0,77]	0,021 *
Studienzentrum 13				
N'	2	3		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,13 [0,13; -]	0,07 [0,07; 0,20]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	0,13 [0,07; 0,20]	0,04 [0,00; 0,40]	0,006 *
Studienzentrum 14				
N'	1	1		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	1,35 [-; -]	0,16 [-; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,35 [-; -]	0,16 [-; -]	0,14 [0,01; 2,25]	0,164
Studienzentrum 15				
N'	6	6		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,16 [0,13; 1,25]	0,03 [0,03; 0,30]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,77 [0,13; -]	0,26 [0,03; 1,41]	0,18 [0,05; 0,66]	0,010 *
Studienzentrum 16				
N'	3	3		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,03 [0,03; 0,56]	0,03 [0,03; 0,20]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,03 [0,03; 0,56]	0,10 [0,03; 0,20]	0,54 [0,11; 2,73]	0,458
Studienzentrum 17				
N'	3	3		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,07 [0,07; 3,65]	0,03 [0,03; 0,39]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,43 [0,07; 3,65]	0,10 [0,03; 0,39]	0,17 [0,03; 0,86]	0,032 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 18				
N'	0	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			-	-
25%-Quantil [95%-KI]	-	0,03 [-; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	0,03 [-; -]	0,88 [0,18; 4,39]	0,879
Studienzentrum 19				
N'	2	3		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,03 [0,03; 0,07]	0,03 [0,03; 0,36]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,05 [0,03; 0,07]	0,23 [0,03; 0,36]	2,68 [0,44; 16,38]	0,286
Studienzentrum 20				
N'	2	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,03 [0,03; 0,43]	0,03 [0,03; 0,39]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,23 [0,03; 0,43]	0,21 [0,03; 0,39]	0,87 [0,12; 6,18]	0,888
Studienzentrum 21				
N'	4	4		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,15 [0,03; 0,39]	0,05 [0,03; 0,43]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,33 [0,03; 0,79]	0,25 [0,03; 0,49]	0,76 [0,19; 3,06]	0,702
Studienzentrum 22				
N'	3	1		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,49 [0,49; -]	2,23 [-; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	2,23 [-; -]	0,25 [0,02; 4,06]	0,330
Studienzentrum 23				
N'	5	4		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,36 [0,26; 1,45]	0,51 [0,36; 1,18]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,31 [0,26; 1,61]	0,92 [0,36; 2,40]	1,16 [0,31; 4,35]	0,824

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 24				
N'	3	4		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,07 [0,07; 0,99]	0,13 [0,07; 0,53]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,23 [0,07; 0,99]	0,36 [0,07; -]	1,83 [0,37; 9,12]	0,460
Studienzentrum 25				
N'	4	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,31 [0,03; 1,74]	0,03 [-; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,17 [0,03; 3,35]	0,03 [-; -]	0,05 [0,01; 0,28]	0,001 *
Studienzentrum 26				
N'	5	5		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	1,05 [0,76; 1,22]	0,23 [0,16; 0,72]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,15 [0,76; 5,39]	0,46 [0,16; 1,68]	0,44 [0,13; 1,55]	0,202
Studienzentrum 27				
N'	1	3		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	5,49 [-; -]	0,07 [0,07; 1,15]		
50%-Quantil [95%-KI]	5,49 [-; -]	0,07 [0,07; 1,15]	0,11 [0,01; 1,07]	0,057
Studienzentrum 28				
N'	6	5		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,10 [0,07; 0,79]	0,03 [0,03; 0,33]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,69 [0,07; 1,91]	0,03 [0,03; 1,74]	0,58 [0,18; 1,90]	0,368
Studienzentrum 29				
N'	4	3		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,30 [0,30; 1,45]	0,03 [0,03; 0,56]		
50%-Quantil [95%-KI]	0,87 [0,30; 1,87]	0,07 [0,03; 0,56]	0,27 [0,06; 1,21]	0,087

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienzentrum 30				
N'	1	0		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			-	-
25%-Quantil [95%-KI]	0,03 [-; -]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	0,03 [-; -]	-	0,88 [0,18; 4,39]	0,879
Studienzentrum 31				
N'	2	0		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			-	-
25%-Quantil [95%-KI]	1,18 [1,18; -]	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,88 [0,18; 4,39]	0,879
Studienzentrum 32				
N'	3	2		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,30 [0,30; 1,58]	1,91 [1,91; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,35 [0,30; 1,58]	-	5,55 [0,57; 54,07]	0,140
Studienzentrum 33				
N'	7	7		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	0,72 [0,36; 1,41]	0,26 [0,26; 0,53]		
50%-Quantil [95%-KI]	1,41 [0,36; 2,27]	0,53 [0,26; 0,92]	0,30 [0,10; 0,92]	0,035 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse
*: $p < 0,05$

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + Studienzentrum * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-5-2 (7)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Studienzentrum ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Studienzentren 6, 11, 12, 13, 15, 17, 25 und 33 ist ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Secukinumab zu erkennen, für Studienzentrum 8 ein statistisch signifikanter Gurppenunterschied zugunsten von Fumarsäureestern. Bei allen weiteren Studienzentren zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das

Subgruppenmerkmal Studienzentrum kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

4.3.1.3.2.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse	
CAIN457ADE06 (SAF)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,472	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,459	-	0,071	Hinweis
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,719	-	0,902	-
Subgruppenmerkmal Studienzentrum				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N.E.	-	1,000	-

Bewertung: Beleg: p < 0,05; Hinweis: p < 0,2
N.E.: Not estimable
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4 (7)

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dargestellt.

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für das Subgruppenmerkmal Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Interaktionstest				0,071
Männlich				
N'	65	59		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	4,87 [0,45; 53,10]	0,194
Weiblich				
N'	40	36		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,05 [0,00; 2,11]	0,116

N': Anzahl Patienten in der Analyse

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + Alter + Alter * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-3-2 (7)

Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse	
CAIN457ADE06 (SAF)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter				
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,225	-	0,068	Hinweis
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	N.E.	-	0,994	-

	As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse	
CAIN457ADE06 (SAF)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,821	-	0,757	-
Subgruppenmerkmal Studienzentrum				
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	N.E.	-	1,000	-

Bewertung: Beleg: p < 0,05; Hinweis: p < 0,2
N.E.: Not estimable
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4 (7)

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, dargestellt.

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen durch das Subgruppenmerkmal Alter.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen				
Interaktionstest				0,068
Alter < 65 Jahre				
N'	98	88		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	2,07 [1,31; 2,83]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,02 [0,00; 0,16]	<0,001 *
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	7	7		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	1,84 [1,41; 3,75]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	3,75 [1,41; -]	0,41 [0,04; 4,62]	0,475

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**

N': Anzahl Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + Alter + Alter * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-2-2 (7)

Bei Betrachtung der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich in der Analyse ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Secukinumab. Bei der Subgruppe der Patienten < 65 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern zu beobachten. Für die Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

4.3.1.3.2.9 Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

	As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse	
CAIN457ADE06 (SAF)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Subgruppenmerkmal Alter				
Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP	N.E.	-	0,614	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,383	-	0,936	-
Neutropenie	1,000	-	0,997	-
Hypersensitivität	0,639	-	0,107	Hinweis
Bösartige oder nicht-spezifizierte Tumoren	N.E.	-	N.E.	-
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)	N.E.	-	N.E.	-
Immunogenität	N.E.	-	1,000	-
Morbus Crohn	N.E.	-	N.E.	-
Hepatitis B Reaktivierung	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP	0,235	-	0,608	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,217	-	0,591	-
Neutropenie	0,522	-	0,997	-

	As Observed Analyse		Ereigniszeitanalyse	
CAIN457ADE06 (SAF)	**p-Wert**	**Bewertung**	**p-Wert**	**Bewertung**
Hypersensitivität	0,741	-	0,236	-
Bösartige oder nicht-spezifizierte Tumoren	N.E.	-	1,000	-
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)	N.E.	-	N.E.	-
Immunogenität	N.E.	-	1,000	-
Morbus Crohn	N.E.	-	N.E.	-
Hepatitis B Reaktivierung	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP	0,055	Hinweis	0,438	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,151	Hinweis	0,695	-
Neutropenie	0,091	Hinweis	0,997	-
Hypersensitivität	0,022	Beleg	0,995	-
Bösartige oder nicht-spezifizierte Tumoren	N.E.	-	1,000	-
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)	N.E.	-	N.E.	-
Immunogenität	0,364	-	0,998	-
Morbus Crohn	N.E.	-	N.E.	-
Hepatitis B Reaktivierung	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Studienzentrum				
Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP	N.E.	-	0,584	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	N.E.	-	0,852	-
Neutropenie	N.E.	-	1,000	-
Hypersensitivität	N.E.	-	1,000	-
Bösartige oder nicht-spezifizierte Tumoren	N.E.	-	1,000	-
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)	N.E.	-	N.E.	-
Immunogenität	N.E.	-	1,000	-
Morbus Crohn	N.E.	-	N.E.	-
Hepatitis B Reaktivierung	N.E.	-	N.E.	-

Bewertung: Beleg: $p < 0,05$; Hinweis: $p < 0,2$

N.E.: Not estimable

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-7-2-3, A-7-2-4, A-7-3-3, A-7-3-4, A-7-4-3, A-7-4-4, A-7-5-3, A-7-5-4, A-8-2-1, A-8-2-2, A-8-2-3, A-8-2-4 (7)

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg oder Hinweis auf mögliche Effektmodifikation für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP dargestellt.

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein Hinweis auf eine Effekmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter für das UE Hypersensitivität.

Hinsichtlich der relevanten unerwünschten Ereignisse nach RMP zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für das UE Hypersensitivität.

Des Weiteren zeigen sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere für die Gesamtheit der relevanten Ereignisse nach RMP, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie für Neutropenie.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP (Hypersensitivität) für das Subgruppenmerkmal Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäureester (N=95)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
Hypersensitivität				
Interaktionstest				0,107
Alter < 65 Jahre				
N'	98	88		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	-	-		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	0,25 [0,07; 0,87]	0,029 *
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	7	7		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
25%-Quantil [95%-KI]	3,25 [0,62; -]	3,81 [1,02; -]		
50%-Quantil [95%-KI]	-	-	2,90 [0,22; 38,71]	0,420

N': Anzahl Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für HR:
Log(Hazard Ratio) = Behandlung + Studienzentrum + Alter + Alter * Behandlung
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein HR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-2-4 (7)

Für das relevante unerwünschte Ereignis Hypersensitivität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Secukinumab, während in der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu erkennen ist. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen nach RMP

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
N'	105	95			
Gesamtheit relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP					
Interaktionstest			p=0,055		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	34 (79,07)	30 (57,69)	2,77 [1,11; 6,94] 0,030 *	1,37 [1,04; 1,81] 0,027 *	0,21 [0,03; 0,39] 0,021 *
Schwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	35 (56,45)	26 (60,47)	0,85 [0,38; 1,87] 0,682	0,93 [0,67; 1,29] 0,680	-0,04 [-0,23; 0,15] 0,681
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Interaktionstest			p=0,151		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	32 (74,42)	28 (53,85)	2,49 [1,04; 5,98] 0,041 *	1,38 [1,02; 1,88] 0,039 *	0,21 [0,02; 0,39] 0,032 *
Schwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	34 (54,84)	23 (53,49)	1,06 [0,48; 2,30] 0,891	1,03 [0,72; 1,47] 0,892	0,01 [-0,18; 0,21] 0,891
Neutropenie					
Interaktionstest			p=0,091		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	0 (0,00)	5 (9,62)	-	0,11 [0,01; 1,93] 0,131	-0,10 [-0,18; -0,02] 0,019 *
Schwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	2 (3,23)	0 (0,00)	-	3,49 [0,17; 70,98] 0,416	0,03 [-0,01; 0,08] 0,151

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
CAIN457ADE06 (SAF)	**Secukinumab (N=105)**	**Fumarsäure-ester (N=95)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Hypersensitivität					
Interaktionstest			p=0,022 *		
Mittelschwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	6 (13,95)	4 (7,69)	1,95 [0,51; 7,40] 0,329	1,81 [0,55; 6,02] 0,330	0,06 [-0,06; 0,19] 0,332
Schwere Psoriasis					
Anzahl Patienten (n(%))	1 (1,61)	6 (13,95)	0,10 [0,01; 0,87] 0,037 *	0,12 [0,01; 0,93] 0,042 *	-0,12 [-0,23; -0,02] 0,025 *

N': Anzahl Patienten in der Analyse
*: p < 0,05

Statistisches Modell für OR:
logit(Anteil) = Behandlung + Krankheitsschwere + Krankheitsschwere * Behandlung (exaktes logistisches Modell)
Im Falle einer nicht erfolgreichen Berechnung des minimalen restringierten Regressionsmodells kann kein OR angegeben werden.

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle A-7-4-3 (7)

Für Hypersensitivität zeigt sich ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern. Bei der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Für die Gesamtheit relevanter unerwünschter Ereignisse nach RMP zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Fumarsäureestern, während in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu erkennen ist. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Des Weiteren zeigt sich für Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer Psoriasis zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Fumarsäureestern, während in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Psoriasis kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu

erkennen ist. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Für Neutropenie ergibt der Interaktionstest ebenfalls einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nur im RD statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere ausgegangen.

Da insgesamt nur punktuell Hinweise oder Belege für eine mögliche Effektmodifikation auftauchen, ist nicht davon auszugehen, dass für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal vorliegt.

In der Gesamtschau der Subgruppenanalysen zeigt sich für keinen der untersuchten Endpunkte und in keiner der angewandten Analysemethoden ein durchgehender Hinweis oder Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder Studienzentrum.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern wurde in der PRIME-Studie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie für patientenrelevante Endpunkte geprüft.

Für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

In der PRIME-Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Anhand des **PASI** (Index zur Ermittlung des Schweregrades von Plaque-Psoriasis) wurde die Verbesserung der Psoriasis-Symptome erhoben. Der PASI Score konnte mit Secukinumab bis Woche 24 signifikant stärker reduziert werden als unter Fumarsäureestern. Die dargestellten Responderraten veranschaulichen die Anzahl an Patienten, die einen bestimmten Schwellenwert der prozentualen Verbesserung (mindestens 75, 90 oder 100 %) der Symptome gegenüber Therapiebeginn überschreiten. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten innerhalb der ersten 24 Wochen statistisch signifikant häufiger eine PASI 75/90/100 Response als Patienten mit Fumarsäureestern. Eine PASI 90 Response wird mit fast vollständiger Symptomfreiheit der Haut assoziiert, während ein Patient mit einer PASI 100 Response als symptomfrei gilt. Diese Kriterien wurden im Verlauf der Studie unter Secukinumab signifikant häufiger erreicht als unter Fumarsäureester. Für die PASI 100 Response zeigte sich in allen durchgeführten Analysen ein RR > 7, in der LOCF-Analyse sogar ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Definition (3). Ein dramatischer Effekt entspricht demzufolge einer 10-fachen Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, angezeigt durch ein RR > 10 und einen p-Wert < 0,01. Dramatische Effekte, aber auch bereits Behandlungseffekte mit einem RR zwischen 5 und 10, gehen über Effekte, die typischerweise in klinischen Studien beobachtet werden, hinaus. Gemäß Methodenpapier des IQWiG (3) sind solche Effekte nicht mehr allein aufgrund von Störgrößen erklärbar. Dies unterstreicht zum einen die hohe Ergebnissicherheit zum anderen aber auch die klinische Relevanz des beobachteten Effekts. Laut Leitlinie stellt bereits eine PASI 75 Response das aktuelle Therapieziel dar, welches somit unter Secukinumab

signifikant häufiger erreicht wurde (4). In allen durchgeführten Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Aufgrund dieser robusten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab jener mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der Psoriasis-Schwere und -Symptomatik gemessen mit dem PASI deutlich überlegen ist. Auch in der Ereigniszeitanalyse war Secukinumab überlegen: Die Patienten sprachen auf Secukinumab signifikant schneller an. Die Krankheitssymptomatik und -schwere der Psoriasis verbesserte sich somit signifikant häufiger und signifikant früher als unter Fumarsäureestern.

Bis zu 70 % der Psoriasis-Patienten weisen Nagel-Psoriasis auf (5), d.h. neben der Haut sind auch die Nägel von Psoriasis betroffen (in der PRIME-Studie: 53 % der mit Secukinumab behandelten Patienten; 52 % der mit Fumarsäureestern behandelten Patienten). Bis Woche 24 wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des **NAPSI** Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern. Die dargestellten Responderraten veranschaulichen die Anzahl an Patienten, die einen bestimmten Schwellenwert der prozentualen Verbesserung (mindestens 75, 90 oder 100 %) der Symptome gegenüber Therapiebeginn überschreiten. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten innerhalb der ersten 24 Wochen mit Secukinumab signifikant häufiger eine NAPSI 75/90/100 Response als Patienten mit Fumarsäureestern. Eine NAPSI 90 bzw. 100 Response wird mit einer fast vollständigen bzw. vollständigen Symptomfreiheit der Nägel assoziiert. Für die NAPSI 75 Response zeigte sich in der LOCF-Analyse sogar ein dramatischer Effekt (mindestens 10-fache Überlegenheit gegenüber Fumarsäureestern) gemäß IQWiG-Definition (3). In allen durchgeführten Analysen zeigt sich konsistent sich die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern, mit zum Teil hohen Effektstärken. Aufgrund dieser robusten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der Nagelpsoriasis, gemessen mit dem NAPSI, deutlich überlegen ist. Auch in der Ereigniszeitanalyse war Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie überlegen: Die Patienten unter Secukinumab erreichten signifikant früher eine NAPSI 75 und 90 Response.

Diese Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten PASI und NAPSI zwischen den Behandlungsarmen zeigen aufgrund der hohen Effektstärken mit hoher Ergebnissicherheit eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Diese Verbesserung kann als nachhaltig und stabil betrachtet werden, da die Studiendauer für eine Bewertung bei chronischen Erkrankungen adäquat ist (6). Tabelle 4-136 gibt einen Überblick über die relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der drei Analysemethoden (bei Responderraten zusätzlich die Ereigniszeitanalyse) zu PASI und NAPSI.

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität

CAIN457ADE06		**Secukinumab vs. Fumarsäureester**	
		Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
PASI 75 Response	MI	RR = 1,93 [1,46; 2,55]	<0,001
	AO	RR = 1,84 [1,38; 2,45]	<0,001
	LOCF	RR = 2,66 [1,99; 3,55]	<0,001
Zeit bis zur ersten PASI 75 Response		HR = 9,84 [5,51; 17,57]	<0,001
PASI 90 Response	MI	RR = 2,52 [1,68; 3,79]	<0,001
	AO	RR = 2,17 [1,46; 3,22]	<0,001
	LOCF	RR =3,97 [2,58; 6,11]	<0,001
Zeit bis zur ersten PASI 90 Response		HR = 9,75 [5,08; 18,72]	<0,001
PASI 100 Response	MI	RR = 7,45 [2,60; 21,35]	<0,001
	AO	RR = 7,27 [2,38; 22,22]	<0,001
	LOCF	**RR[b] = 13,87 [4,46; 43,14]**	**<0,001**
Zeit bis zur ersten PASI 100 Response		HR = 25,65 [6,17; 106,66]	<0,001
NAPSI[a] 75 Response	MI	RR = 4,89 [1,58; 15,15]	0,006
	AO	RR = 7,16 [1,84; 27,89]	0,005
	LOCF	**RR[b] = 13,13 [3,31; 52,12]**	**<0,001**
Zeit bis zur ersten NAPSI[a] 75 Response		HR = 30,68 [3,42; 275,43]	0,002
NAPSI[a] 90 Response	MI	RR = 4,94 [1,28; 18,99]	0,020
	AO	RR = 4,68 [1,17; 18,76]	0,029
	LOCF	RR = 8,75 [2,15; 35,56]	0,002
Zeit bis zur ersten NAPSI[a] 90 Response		HR = 22,67 [2,36; 217,75]	0,007
NAPSI[a] 100 Response	LOCF	RR = 11,38 [1,54; 83,84]	0,017

a: Bestehend aus Patienten des FAS mit NAPSI > 0 zu Studienbeginn (Secukinumab N=56, Fumarsäureester N=49)

b: Fett gedruckte Werte zeigen einen dramatischen Effekt gemäß IQWiG an.

PASI/NAPSI Score: MD < 0 steht für stärker ausgeprägte Symptomverbesserung unter Secukinumab

PASI/NAPSI Response: RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höherer Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Secukinumab

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-8-1-3, A-8-1-4, B-8-1-2, C-8-1-2 (7-9)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem **DLQI** (krankheitsspezifisch) und **SF-36** (generisch) untersucht.

Bis Woche 24 wurde unter Secukinumab eine signifikant stärkere Reduktion des DLQI Scores beobachtet als unter Fumarsäureestern, was eine deutlich stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Secukinumab zeigt. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelt sich auch in den Responderraten wider. Mit Secukinumab behandelte Patienten erreichten signifikant häufiger eine DLQI 0/1 Response, d. h. signifikant mehr Patienten waren in ihrer Lebensqualität nicht mehr durch die Hauterkrankung beeinträchtigt. In allen durchgeführten Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Die Ergebnisse der Effektschätzer bewegen sich in allen drei Analysemethoden) auf ähnlichem Niveau. Aufgrund dieser robusten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab der Therapie mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem krankheitsspezifischen DLQI deutlich überlegen ist. Zudem wurde eine DLQI 0/1 Response unter Secukinumab signifikant früher erreicht als unter Fumarsäureestern. Zusammenfassend zeigt sich im krankheitsspezifischen Fragebogen DLQI folglich eine konsistente statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureestern.

Der positive Effekt von Secukinumab auf die Lebensqualität der Patienten lässt sich auch durch die Ergebnisse des generischen SF-36 feststellen. Die Analyse bis Woche 24 zeigt durch den stärkeren Anstieg des SF-36 Scores sowohl hinsichtlich der körperlichen als auch der psychischen Symptomatik eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Secukinumab. In den LOCF-Analysen zeigt sich die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern bezüglich der beiden Gesamtscores des SF-36 sowie der Responderraten in sechs der acht Domänen. Auch in der konservativen Methode, der As Observed Analyse, zeigt sich im psychischen Gesamtscore eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Somit ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Secukinumab jener mit Fumarsäureestern in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen ist.

Insgesamt zeigen diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit hoher Ergebnissicherheit eine nachhaltige und stabile, klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Secukinumab, die insbesondere aufgrund des chronischen Verlaufs und der Schwere der Erkrankung als relevant und für den Patienten als spürbare Linderung der Erkrankung beurteilt wird. Tabelle 4-137 gibt einen Überblick über die relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der drei Analysemethoden (bei Responderraten zusätzlich die Ereigniszeitanalyse) zum DLQI und SF-36.

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CAIN457ADE06		**Secukinumab vs. Fumarsäureester**	
		Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
DLQI 0/1 Response	MI	RR = 2,06 [1,36; 3,12]	0,001
	AO	RR = 1,84 [1,27; 2,66]	0,001
	LOCF	RR = 2,83 [1,96; 4,08]	<0,001
Zeit bis zur ersten DLQI 0/1 Response		HR = 4,49 [2,69; 7,47]	<0,001
SF-36 Körperliche Rollenfunktion Response	LOCF	RR = 1,41 [1,02; 1,93]	0,036
SF-36 Körperliche Schmerzen Response	LOCF	RR = 1,31 [1,02; 1,68]	0,033
SF-36 Allgemeiner Gesundheitswahrnehmung Response	LOCF	RR = 1,96 [1,24; 3,08]	0,004
SF-36 Vitalität Response	LOCF	RR = 1,66 [1,14; 2,41]	0,008
SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit Response	LOCF	RR = 1,39 [1,07; 1,81]	0,014
SF-36 Psychisches Wohlbefinden Response	LOCF	RR = 1,37 [1,01; 1,86]	0,046

DLQI Score: MD < 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab
DLQI Response: RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höhere Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Secukinumab
SF-36 Score: MD > 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab
SF-36 Response: RR > 1 steht für höhere Responderraten unter Secukinumab

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-8-1-3, A-8-1-4, B-8-1-2, C-8-1-2 (7-9)

Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit zeigen, dass Secukinumab ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Es wurden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern beobachtet, sowohl bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten als auch Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Mit Fumarsäureestern behandelte Patienten waren jeweils signifikant häufiger von unerwünschten Ereignissen betroffen und brachen die Studie signifikant häufiger deswegen ab. Speziell Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Flush, Lymphopenie, Übelkeit, Eosinophilie und Bauchschmerzen wurden signifikant häufiger unter Fumarsäureestern beobachtet. Bei mit Fumarsäureestern behandelten Patienten traten unerwünschte Ereignisse insgesamt und speziell die oben erwähnten nicht nur signifikant häufiger, sondern auch signifikant früher auf als bei Patienten mit Secukinumab. Unter

Therapie mit Secukinumab können unerwünschte Ereignisse folglich zu einem bedeutsamen Ausmaß vermieden werden. Tabelle 4-138 gibt einen Überblick über die relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit. Für die unerwünschten Ereignisse wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, daher sind ausschließlich die As Observed Analysen und die Ereigniszeitanalysen dargestellt.

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Verträglichkeit

CAIN457ADE06		**Secukinumab vs. Fumarsäureester**	
		Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
UE insgesamt	AO	RR = 0,88 [0,80; 0,97]	0,013
Zeit bis zum ersten UE insgesamt		HR = 0,56 [0,39; 0,79]	0,001
UE, die zum Studienabbruch führten	AO	**RR[a] = 0,05 [0,01; 0,19]**	<0,001
Zeit bis zum ersten UE, das zum Studienabbruch führte		HR = 0,04 [0,01; 0,17]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	AO	RR = 0,26 [0,18; 0,37]	<0,001
Zeit bis zur ersten Erkrankung des Gastrointestinaltrakts		HR = 0,09 [0,05; 0,17]	<0,001
Gefäßerkrankungen	AO	RR = 0,20 [0,10; 0,39]	<0,001
Zeit bis zur ersten Gefäßerkrankung		HR = 0,17 [0,08; 0,35]	<0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	AO	RR = 0,16 [0,07; 0,35]	<0,001
Zeit bis zur ersten Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems		HR = 0,11 [0,05; 0,26]	<0,001
Zeit bis zum ersten aufgetretenen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignis		HR = 0,57 [0,41; 0,81]	0,002
Diarrhö	AO	RR = 0,13 [0,06; 0,28]	<0,001
Zeit bis zur ersten Diarrhö		HR = 0,06 [0,02; 0,16]	<0,001
Oberbauchschmerzen	AO	RR = 0,07 [0,02; 0,23]	<0,001
Zeit bis zu den ersten Oberbauchschmerzen		HR = 0,06 [0,02; 0,19]	<0,001
Flush	AO	RR = 0,03 [0,00; 0,19]	<0,001
Zeit bis zum ersten Flush		HR = 0,02 [0,00; 0,16]	<0,001
Lymphopenie	AO	RR = 0,08 [0,02; 0,32]	<0,001
Zeit bis zur ersten Lymphopenie		HR = 0,06 [0,01; 0,25]	<0,001
Übelkeit	AO	RR = 0,14 [0,04; 0,44]	0,001
Zeit bis zur ersten Übelkeit		HR = 0,13 [0,04; 0,44]	0,001
Eosinophilie	AO	RR = 0,05 [0,01; 0,39]	0,004
Zeit bis zur ersten Eosinophilie		HR = 0,04 [0,01; 0,33]	0,002
Bauchschmerzen	AO	RR = 0,16 [0,04; 0,72]	0,017
Zeit bis zu den ersten Bauchschmerzen		HR = 0,06 [0,01; 0,45]	0,006

a: Fett gedruckte Werte zeigen einen dramatischen Effekt gemäß IQWiG an.

UE: RR < 1 bzw. HR < 1 stehen für einen geringeren Anteil an von UE betroffenen Patienten bzw. längere UE-freie Zeit unter Secukinumab

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen A-7-1-2, A-7-1-3, A-7-1-4, A-7-1-5, A-7-1-6, A-7-1-7 (7)

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen gemäß der im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppen durchgeführt.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Subgruppenanalysen lediglich zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen verwendet werden und nicht für eine Quantifizierung von Therapieeffekten. Dabei dienen Interaktionstests der Identifikation systematischer Modifikationen zwischen den Gruppen, welche durch Einzelanalysen innerhalb einer jeden Subgruppe verifiziert werden sollen. Aus der Vielzahl statistischer Testsituationen resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Deshalb bietet ein Beleg hinsichtlich eines einzelnen Endpunkts keine hinreichende Beweiskraft für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal. Vielmehr bedarf es für einen gesicherten Nachweis eines endpunktübergreifenden konsistenten Musters von Belegen und Hinweisen. Infolgedessen sind valide Rückschlüsse auf eine Effektmodifikation aufgrund einzelner Hinweise und Belege nur sehr eingeschränkt möglich.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale mit einem Hinweis oder Beleg für Interaktion werden in den nachfolgenden Tabellen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Alter

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktions-test**	**Effekte gleich-gerichtet**	**Subgruppe Alter**	
				< 65 Jahre	**≥ 65 Jahre**
PASI Score	LOCF	Hinweis	ja	+	=
PASI 50 Response	AO	Hinweis	nein	+	=
	Ereigniszeit	Beleg	ja	+	=
PASI 75 Response	LOCF	Beleg	ja	+	=
PASI 90 Response	MI	Hinweis	ja	+	=
	AO	Hinweis	nein[a]	+	=
	LOCF	Hinweis	ja	+	=
PASI 100 Response	MI	Hinweis	nein	+	=
	AO	Beleg	nein	+	=
	LOCF	Beleg	nein[a]	+	=
DLQI Score	MI	Hinweis	ja	+	=
	AO	Hinweis	nein	+	=
	LOCF	Beleg	nein	+	=
DLQI 0/1 Response	LOCF	Beleg	nein[a]	+	=
SF-36 Vitalität	AO	Hinweis	ja	=	+
SF-36 Psychisches Wohlbefinden	AO	Hinweis	ja	=	=
SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit Response	LOCF	Hinweis	nein	=	=
SF-36 Vitalität Response	Ereigniszeit	Hinweis	ja	=	=
SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit Response	LOCF	Hinweis	nein	+	=
SF-36 Emotionale Rollenfunktion Response	LOCF	Hinweis	nein	+	=
Studienabbrüche aufgrund von UE	Ereigniszeit	Hinweis	ja	+	=
Hypersensitivität	Ereigniszeit	Hinweis	nein	+	=

a: RR = 1,00 in einer Gruppe

Beleg: $p < 0,05$

Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor

+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab vor

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Geschlecht

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktions-test**	**Effekte gleich-gerichtet**	**Subgruppe Geschlecht**	
				männlich	**weiblich**
PASI Score	LOCF	Beleg	ja	+	+
PASI 90 Response	LOCF	Hinweis	ja	+	+
DLQI Score	LOCF	Beleg	ja	+	+
SF-36 Körperlicher Gesamtscore	LOCF	Hinweis	ja	=	+
SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	MI	Hinweis	nein	=	=
	LOCF	Beleg	ja	=	+
SF-36 Körperliche Schmerzen	LOCF	Beleg	ja	=	+
SF-36 Vitalität	AO	Hinweis	ja	=	=
	LOCF	Hinweis	ja	=	+
SF-36 Emotionale Rollenfunktion	LOCF	Beleg	ja	=	+
SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit Response	LOCF	Beleg	ja	=	=
SF-36 Emotionale Rollenfunktion Response	LOCF	Beleg	ja	=	=
Nicht tödlich verlaufende SUE	Ereigniszeit	Hinweis	nein	=	=

Beleg: $p < 0,05$

Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor

+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab vor

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Effekte gleich-gerichtet**	**Subgruppe Krankheitsschwere**	
				mittel-schwere Psoriasis	**schwere Psoriasis**
PASI Score	AO	Beleg	ja	+	+
	LOCF	Beleg	ja	+	+
DLQI Score	AO	Hinweis	ja	=	+
DLQI 0/1 Response	AO	Hinweis	ja	=	+
SF-36 Psychischer Gesamtscore	MI	Hinweis	nein	=	+
	AO	Hinweis	ja	=	+
SF-36 Emotionale Rollenfunktion	MI	Hinweis	ja	=	+
	AO	Hinweis	nein	=	+
SF-36 Psychischer Gesamtscore Response	MI	Beleg	nein	=	=
	AO	Beleg	nein	=	=
SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit Response	AO	Hinweis	nein	=	=
SF-36 Emotionale Rollenfunktion Response	AO	Hinweis	nein	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	nein	=	=
Gesamtheit aufgetretener UE	AO	Hinweis	nein	=	+
Gesamtheit relevanter UE nach RMP	AO	Hinweis	nein	-	=
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	AO	Hinweis	ja	-	=
Neutropenie	AO	Hinweis	nein	=	=
Hypersensitivität	AO	Beleg	nein	=	+

Beleg: $p < 0,05$

Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor

+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab vor

-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Secukinumab vor

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse – Subgruppenmerkmal Studienzentrum

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Effekte gleichgerichtet**	**Studienzentren**		
PASI Score	AO	Beleg	nein	+[a]		=[j]
NAPSI Score	MI	Hinweis	nein	+[b]		=[j]
	AO	Beleg	nein	+[c]		=[j]
	LOCF	Beleg	nein	+[d]		=[j]
DLQI Score	AO	Hinweis	nein	+[e]		=[j]
SF-36 Körperlicher Gesamtscore	LOCF	Hinweis	nein	+[f]	-[g]	=[j]
Gesamtheit aufgetretener UE	Ereigniszeit	Beleg	nein	+[h]	-[i]	=[j]

a: Studienzentren 1,3,9,28,29
b: Studienzentren 1,3,21,23
c: Studienzentren 1,19,21,23
d: Studienzentren 1,3,11,19,21,23, 33
e: Studienzentren 1,3,9,16,28,29
f: Studienzentren 3,27
g: Studienzentrum 19
h: Studienzentren 6,11,12,13,15,17,25,33
i: Studienzentrum 8
j: die jeweils übrigen Studienzentren
Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2
=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Secukinumab vor

Da die vorliegenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf endpunktübergreifende Effektmodifikationen liefern, wird nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale ausgegangen. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die in Anlage II.6 zu Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA geforderten Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Studienzentrum, da hier keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Hinweise oder Belege für mögliche Effektmodifikationen zu beobachten sind. Daher haben die Subgruppenergebnisse keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

Somit besteht der Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und betrifft alle Patienten der betrachteten Subpopulation (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-144: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichstherapie 1>**	**<Vergleichstherapie 2>**	**<Vergleichstherapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-148: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester wurde ausschließlich eine RCT der Evidenzstufe 1b, die PRIME-Studie eingeschlossen. Die PRIME-Studie ist für die zu bewertende Patientenpopulation (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie) relevant und entspricht hinsichtlich der Studiendauer (24 Wochen) und der Art der Intervention (Secukinumab und Fumarsäureester) den Einschlusskriterien. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant.

Da ein relevanter Anteil an Patienten insbesondere aus dem Fumarsäureester-Arm die Studie abgebrochen hatte, was zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse führen kann, wurden zur Evaluation des Einflusses der fehlenden Werte auf einen möglichen Effekt zwischen den Studienarmen verschiedene Analysen durchgeführt (Multiple Imputation, As Observed Analyse, LOCF-Analyse). Die Ergebnisse dieser drei Analysen sind, wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 erläutert, jeweils unter drei verschiedenen Annahmen, wie sich Studienabbrecher bezüglich relevanter Endpunkte weiter entwickelt hätten, unverzerrt oder es ist eine Verzerrung zuungunsten von Secukinumab plausibel.

Die deutlichen, teils dramatischen Effekte der verblindet erhobenen Endpunkte PASI und NAPSI sind weitgehend über alle Analysemethoden konsistent zugunsten von Secukinumab und können somit als robuste Ergebnisse betrachtet werden. Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich im DLQI konsistente und statistisch signifikante Effekte zugunsten von Secukinumab. Der signifikant geringere Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, spricht ebenfalls für eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Dieser Studienendpunkt ist zudem nicht durch fehlende Werte aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch verzerrt. Eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunkts durch nicht verblindete Patienten, Behandler und Endpunkterheber scheint faktisch in der PRIME-Studie geringfügig zu sein. Diesen Schluss legt ein Vergleich der Studienabbrüche unter Fumarsäureestern in der PRIME-Studie mit verblindet durchgeführten Studien nahe. Behandlungseffekte in der Größenordnung, wie sie in der PRIME-Studie beobachtet wurden, gehen über die typischerweise in klinischen Studien beobachteten Behandlungseffekte hinaus. Dies unterstreicht zum einen die Ergebnissicherheit und zum anderen die klinische Relevanz der beobachteten Effekte. In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche und konsistente Überlegenheit von Secukinumab in den verschiedenen Analysen.

Somit liefert die PRIME-Studie eine ausreichend hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab geeignet. Zudem spiegelt die PRIME-Studie die Versorgungsrealität wider (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für Secukinumab ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester.

Der **erhebliche** Zusatznutzen begründet sich insbesondere auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit von Secukinumab in der PRIME-Studie (Evidenzstufe 1b) hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität:

Secukinumab ist Fumarsäureestern hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab signifikant früher patientenrelevante Verbesserungen der Hautsymptome (PASI 75, 90, 100) und Nagelsymptome (NAPSI 75, 90, 100) der Psoriasis mit hohen Effektstärken, teilweise sogar dramatischen Effekten. Die unter Secukinumab deutlich häufiger erzielte vollständige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen stellt einen erheblichen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester dar.

Zusätzlich zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit:

Secukinumab ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureestern bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab signifikant früher eine DLQI 0/1 Response. Dieses Zielkriterium entspricht einer nicht mehr durch die Erkrankung beeinträchtigten Lebensqualität und spiegelt somit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Zudem verfügt Secukinumab über ein günstigeres Sicherheitsprofil und erweist sich als gut verträglich. Insbesondere hinsichtlich der Häufigkeit der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschieden sich Secukinumab und Fumarsäureester signifikant zugunsten von Secukinumab. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, traten unter Fumarsäureestern statistisch signifikant häufiger und statistisch signifikant früher auf als unter Secukinumab. Unter Therapie mit Secukinumab können folglich unerwünschte Ereignisse, die einen Therapiewechsel erforderlich machen und dadurch von großer klinischer Relevanz sind, in bedeutsamem Ausmaß vermieden werden.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-152.

Tabelle 4-152: Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der ZVT

Endpunkt	**Zusatznutzen Secukinumab vs. Fumarsäureester**			
	MI	AO	Ereignis-zeit	LOCF
Morbidität				
PASI 75 Response	+++	+++	+++	+++
PASI 90 Response	+++	+++	+++	+++
PASI 100 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 75 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 90 Response	+++	+++	+++	+++
NAPSI 100 Response	=	=	=	+++
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
DLQI 0/1 Response	++	++	++	++
Verträglichkeit				
UE, die zum Studienabbruch führten	nicht zutreffend	++	++	nicht zutreffend
+++: Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT ++: Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT (+: Geringer Zusatznutzen gegenüber der ZVT) =: Kein Zusatznutzen nachweisbar				

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen, den der G-BA als eine „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (…), insbesondere (…) eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ definiert (10).

Die „große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ und die „langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ zeigt sich in den hohen Effektstärken der Responderraten des PASI und NAPSI, wie weiter oben im Abschnitt bereits erläutert wurde. Unterstützt werden diese durch die Responderraten des DLQI; die Verbesserung der Lebensqualität verdeutlicht eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ (10). Zudem werden unter Secukinumab unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten und damit einen Therapiewechsel erforderlich machten, in bedeutsamem Ausmaß (das RR zeigt hier eine 20-fache Überlegenheit von Secukinumab) reduziert.

Eine mögliche Modifikation dieser Effekte durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere der Patienten oder der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Studienzentrum erscheint unwahrscheinlich. Somit besteht der erhebliche Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Der Zusatznutzen ist folglich therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Subpopulation (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie) im Anwendungsgebiet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
CAIN457ADE06 – PRIME-Studie (Studie des pU, RCT, direkter Vergleich mit der ZVT)	Studienprotokoll (47) Studienbericht (45) Studienregistereinträge (Clinicaltrials NCT02474082 (41), ICTRP EUCTR2014-005258-20 (42), PharmNet.Bund 2014-005258-20 (43), EU CTR 2014-005258-20 (44))

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 27.11.2015. 2015.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 322. Secukinumab-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 28.08.2015. 2015.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.2. 2015.

4. Nast A. BW, Mrowietz U., Ockenfels HM., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A.,Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski HD, Rosumeck S., Schmid-Ott G., Weberschock T., Rzany B.,. AWMF: Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. AWMF-Register Nr. 013/001. 2011. 2011.

5. World Health Organization (WHO). Global report on Psoriasis. 2016.

6. EMEA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004.

7. Novartis Pharma GmbH. Secukinumab/Cosentyx® CAIN457ADE06 (PRIME) AMNOG Analysis. Week 24 Analysis for all endpoints (with subgroup analysis). As observed analysis (A). 21.02.2017.2017

8. Novartis Pharma GmbH. Secukinumab/Cosentyx® CAIN457ADE06 (PRIME) AMNOG Analysis. Week 24 Analysis for all endpoints (with subgroup analysis). Last observation carried forward (B). 21.02.2017. 2017

9. Novartis Pharma GmbH. Secukinumab/Cosentyx® CAIN457ADE06 (PRIME) AMNOG Analysis. Week 24 Analysis for all endpoints (with subgroup analysis). Multiple Imputation (C). 21.02.2017. 2017

10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130 SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM - NutzenV). 2011.

11. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung FS. Stand April 2016.

12. Biogen GmbH. Fachinformation Fumaderm® initial, Fumaderm®. Stand Januar 2016.

13. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987;317(17):1098.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand 19.11.2014. Veröffentlichung im BAnz AT 18.11.2014 B1. 2014.

15. Fredriksson T and Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.

16. Weisman S, Pollack CR and Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. J Dermatolog Treat. 2003;14(3):158-65.

17. Callis Duffin K. AA, Mease PJ., Psoriasis and Psoriatic Arthritis Video Project: An Update from the 2012 GRAPPA Annual Meeting. J Rheumatol. 2013;40(8).

18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 350. 2015.

19. PBAC. Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. 5.22 Secukinumab. 2015.

20. Scottish Medicines Consortium. secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15). 2015.

21. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Cosentyx (sekukinumab). 2015.

22. EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. 2015.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 27.11.2015. 2015.

24. Augustin MR, K.; Blome, C.; Schäfer, I., Laass, A., Radtke, M.A.,. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. British Journal of Dermatology. 2010.

25. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F and Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol. 2007;57:1-27.

26. Radtke MA, Beikert FC and Augustin M. Nail psoriasis - a treatment challenge. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11:203-19;.

27. Rich P and Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003;49:206-12.

28. Aktan S, Ilknur T, Akin C and Ozkan S. Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. Clin Exp Dermatol. 2007;32(2):141-4.

29. Augustin M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland - Fakten 2014. 2014.

30. Cassel SEB, J.D.; Rich, P.; Tutuncu, Z.N.; Lee, S.J.; Kalunian, K.C.; Wu, C.W.; Kavanaugh, A. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrumen to assess psoriatic nail involement in patients with psoriatic arthritis. The Journal of Rheumatology. 2007.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-148. 23.11.2016. 2016.

32. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. Drugs. 2016;76(6):675-705.

33. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D and investigators IDIMPRoVE. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. Acta dermato-venereologica. 2012;92(3):299-303.

34. Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.

35. Ali FMC, A.C.; Vyas, J.; Atwan, A.A.; Salek, M.S.; Finlay, A.Y.; Piguet, V. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. British Journal of Dermatology. 2016.

36. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS and Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:71.

37. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS and Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? The Journal of investigative dermatology. 2005;125(4):659-64.

38. Ellert U and Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004;47(11):1027-32.

39. QualiyMetric ebM, M. E., PhD. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey, Third Edition. 2011.

40. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. N Engl J Med. 2012;367:1355-60.

41. Novartis Pharma GmbH. NCT02474082 - Study of Secukinumab Compared to Fumaderm in Adults With Moderate to Severe Psoriasis (CAIN457ADE06) 2016. [Stand: 23.09.2016; Abgerufen am: 09.12.2016]. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474082.

42. Novartis Pharma GmbH. 2014-005258-20 - Study in patients with moderate to severe plaque psoriasis to assess efficacy of secukinumab compared to Fumaderm (CAIN457ADE06) 2016. [Stand: 10.10.2016; Abgerufen am: 12.12.2016]. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005258-20-DE.

43. Novartis Pharma GmbH. 2014-005258-20 - A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457ADE06) 2016. [Stand: 13.06.2016; Abgerufen am: 07.12.2016]. Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

44. Novartis Pharma GmbH. 2014-005258-20 - A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457ADE06) 2015. [Stand: 13.03.2015; Abgerufen am: 13.12.2016]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005258-20.

45. Novartis Pharma GmbH. A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis. Full Clinical Study Report. 2017.

46. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303:1-10.

47. Novartis Pharma GmbH. Clinical Trial Protocol CAIN457ADE06. A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis. 08-Dec-2015.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-127. 29.01.2015. 2015.

49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 299. Dulaglutid-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 29.04.2015. 2015.

50. Balak DM, Fallah-Arani S, Venema CM, Neumann HA and Thio HB. Addition of an oral histamine antagonist to reduce adverse events associated with fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2015;172:754-9.

51. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(R) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. 2016.

52. Atwan AI, J.R.; Abbott, R.; Kelson, M.J.; Pickles, T.; Bauer, A.; Piguet, V.,. Oral fumaric acid esters for psoriasis (Review). Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.

53. Balak DM, Fallah Arani S, Hajdarbegovic E, Hagemans CA, Bramer WM, Thio HB, et al. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. Br J Dermatol. 2016;175(2):250-62.

54. Balak DMW. Fumaric acid esters in the management of psoriasis (Review). Psoriasis: Targets and Therapy. 2015;5:9-23.

55. Smith D. Fumaric acid esters for psoriasis: a systematic review. Ir J Med Sci. 2016.

56. Nieboer C, de Hoop D, Langendijk PN, van Loenen AC and Gubbels J. Fumaric acid therapy in psoriasis: a double-blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy with dimethylfumaric acid ester. Dermatologica. 1990;181:33-7.

57. Nughteren-Huying WMVDS, J.G.; Hermans, J.; Suurmond, D. Fumaarzuurtherapie tegen psoriasis; een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd. 1990.

58. Altmeyer PJM, U.; PAwlak, F.; Hoffmann, K.; Frosch, P.; Ruppert, P.; Wassilew, S.W.; Horn, T.; Kreysel, H.W.; Lutz, G.; Barth, J.; Rietzschel, I.; Joshi, R. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Journal of American Academy of Dermatology. 1994.

59. Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S, et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. Dermatology. 2002;205:46-53.

60. Arani FSN, H.; Hop, W.C.J.; Thio, T.B.,. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial British Association of Dermatologists. 2011;164:pp855-61.

61. Novartis Pharma GmbH. Table A-1-3a Patient disposition by treatment at week 16. ADE06(RAN). 2016.

62. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS and Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol. 2008;159(5):997-1035.

63. Ware JE, Jr. and Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.

64. Novartis Pharma GmbH. Secukinumab AIN457 EU Safety Risk Management Plan. Final version number 2.1. 08.10.2015. 2015.

65. Novartis Pharma GmbH. CAIN457ADE06 RAP Module 3-Detailed Statistical Methodology. Final version 1.0. 08/05/2016. 2016.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.12.2016
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	secukinumab.mp.	276
2	ain457.mp.	19
3	(ain adj “457”).mp.	4
4	DLG4EML025.rn.	96
5	th17*.mp.	13555
6	exp interleukin 17/	9753
7	il17*.mp.	2526
8	(interleukin* adj “17*“).mp.	11363
9	(il adj “17“).mp.	13199
10	(il adj “17a“).mp.	4411
11	or/1-10	25581
12	exp psoriasis/	34416
13	psoria*.mp.	45805
14	pustulo*.mp.	2516
15	or/12-14	47469
16	randomized controlled trial.pt.	469814
17	randomized.mp.	742143
18	placebo.mp.	198416
19	or/16-18	801088
20	11 and 15 and 19	135
21	or/1-3	278
22	21 and 15	186
23	limit 22 to yr="2015 – 2016“	142
24	20 or 23	228

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.12.2016
Zeitsegment	1974 to 2016 December 06
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	secukinumab.mp.	1094
2	ain457.mp.	63
3	(ain adj “457”).mp.	137
4	th17*.mp.	23781
5	exp interleukin 17/	27201
6	il17*.mp.	2981
7	(interleukin* adj “17*“).mp.	28191
8	(il adj “17“).mp.	19972
9	(il adj “17a“).mp.	6834
10	exp secukinumab/	1086
11	875356-44-8.rn.	774
12	875356-43-7.rn.	774
13	exp interleukin 17a/	27201
14	or/1-13	46961
15	exp psoriasis/	61364
16	psoria*.mp.	74656
17	pustulo*.mp.	4654
18	or/15-17	78114
19	random*.tw.	1157778
20	placebo*.mp.	390598
21	double-blind*.tw.	175586
22	or/19-21	1394387
23	14 and 18 and 22	768

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.12.2016	
Zeitsegment	1991—November 2016	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	secukinumab.mp.	190
2	ain457.mp.	32
3	(ain adj “457”).mp.	0
4	th17*.mp.	186
5	exp interleukin 17/	92
6	il17*.mp.	34
7	(interleukin* adj “17*“).mp.	479
8	(il adj “17“).mp.	287
9	(il adj “17a“).mp.	176
10	or/1-9	770
11	psoria*.mp.	4238
12	pustulo*.mp.	71
13	exp psoriasis/	1847
14	or/11-13	4271
15	10 and 14	245

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Thema:
Fumarsäure + Psoriasis ab 2015

Datenbanken:
MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Suchstrategien:

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2016	
Zeitsegment	1946 to present	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	34418
2	psoria$.mp.	45806
3	1 or 2	45806
4	exp fumaric acid/	4307
5	exp fumaric acid derivative/	0
6	exp fumaderm/	389
7	exp fumaric acid ethyl ester/	0
8	exp fumaric acid dimethyl ester/	0
9	fumar$.mp.	17807
10	dimethylfumar$.mp.	167
11	fae.ti,ab.	819
12	dmf.ti,ab.	6414
13	fumaderm.mp.	42
14	or/4-13	24722
15	3 and 14	324
16	limit 15 to yr="2015 - 2016"	73

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 December 07	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	61390
2	psoria$.mp.	74690
3	1 or 2	75813
4	exp fumaric acid/	4756
5	exp fumaric acid derivative/	1875
6	exp fumaderm/	300
7	exp fumaric acid ethyl ester/	149
8	exp fumaric acid dimethyl ester/	1972
9	fumar$.mp.	22155
10	dimethylfumar$.mp.	323
11	fae.ti,ab.	903
12	dmf.ti,ab.	8336
13	fumaderm.mp.	313
14	or/4-13	30668
15	3 and 14	1002
16	limit 15 to yr="2015 - 2016"	148

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2016	
Zeitsegment	1991—November 2016	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	1847
2	psoria$.mp.	4238
3	1 or 2	4238
4	exp fumaric acid/	216
5	exp fumaric acid derivative/	0
6	exp fumaderm/	0
7	exp fumaric acid ethyl ester/	0
8	exp fumaric acid dimethyl ester/	0

9	fumar$.mp.	2461
10	dimethylfumar$.mp.	12
11	fae.ti,ab.	11
12	dmf.ti,ab.	192
13	fumaderm.mp.	3
14	or/4-13	2533
15	3 and 14	29
16	limit 15 to yr="2015 - 2016"	4

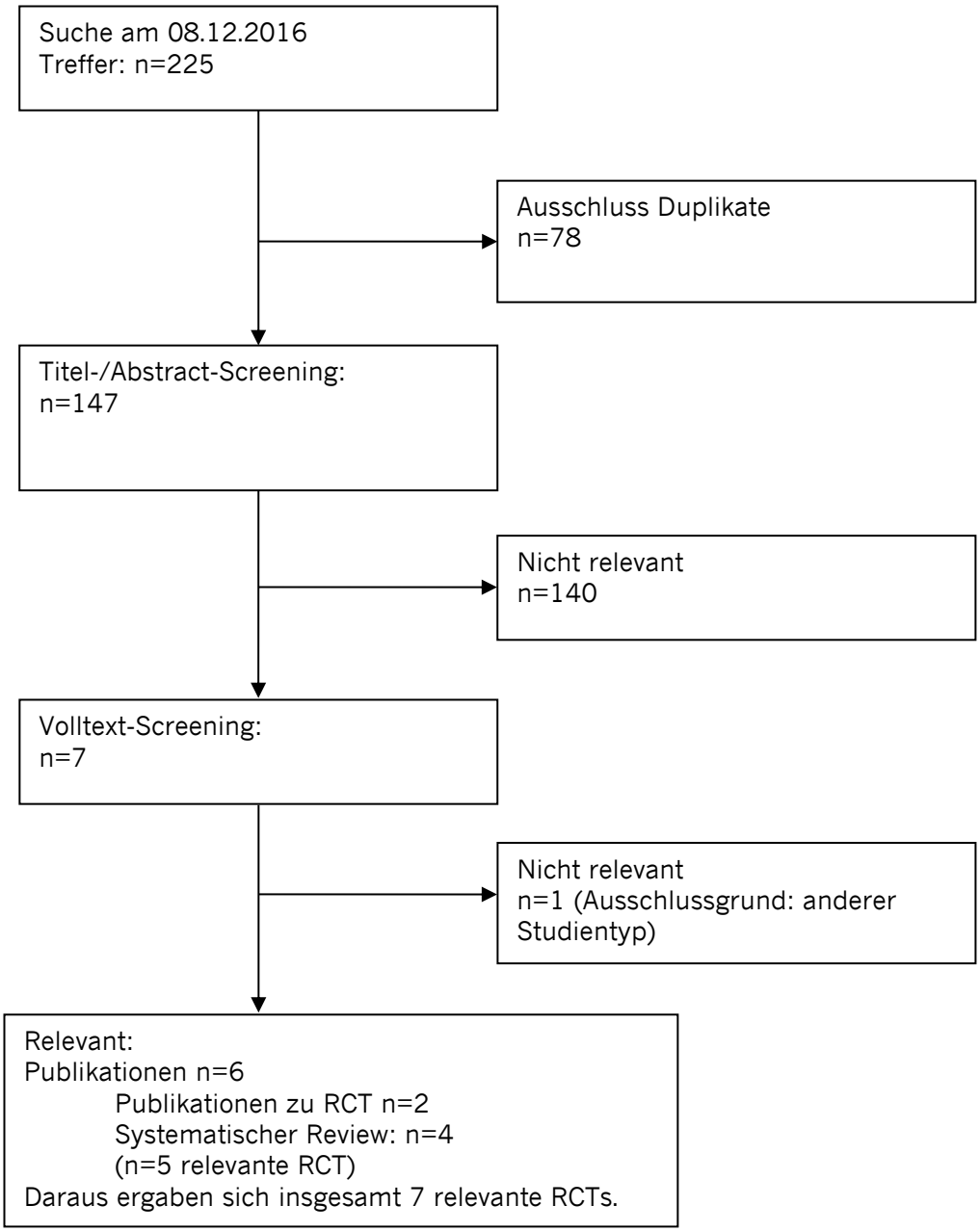


Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 08.12.2016 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Fumarsäureestern

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.12.2016
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457) [SEARCH TERMS] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [PHASE]
Treffer	96

Studienregister	WHO – ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	07.12.2016
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457) [SEARCH TERMS]
Treffer	124

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.12.2016
Suchstrategie	(Secukinumab OR Cosentyx OR AIN457) [ALL FIELDS] AND ("Phase Two" OR "Phase Three" OR "Phase Four") [PHASE]
Treffer	76

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07.12.2016
Suchstrategie	(Secukinumab) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (AIN457) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (Cosentyx) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [TRIAL PHASE]
Treffer	57

Insgesamt wurden 353 Treffer identifiziert.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Alexander W. American academy of dermatology and american college of cardiology. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2014;39(5):370-4.	Anderer Publikationstyp
2	Anoynm. Molecule of the month. Ustekinumab. Drug news & perspectives. 2008;21(3):182.	Andere Intervention
3	Anonym. Trial watch: targeting IL-17A shows broad promise in autoimmune diseases. Nature reviews Drug discovery. 2010;9(12):908.	Andere Vergleichstherapie
4	Anonym. Anti-inflammatory agent - secukinumab. Manufacturing chemist. 2011.	Andere Vergleichstherapie
5	Anonym. Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficay of MEDI8968 in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2014;13(7).	Andere Vergleichstherapie
6	Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. American journal of clinical dermatology. 2014;15(6):467-78.	Anderer Publikationstyp
7	Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. Actas dermo-sifiliograficas. 2014;105 Suppl 1:9-20.	Andere Vergleichstherapie
8	Fessler B. Schwere Plaque-Psoriasis: Erster monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 12 und 23. Deutsche Apotheker Zeitung. 2009.	Andere Intervention
9	Garber K. Psoriasis: from bed to bench and back. Nature biotechnology. 2011;29(7):563-6.	Andere Vergleichstherapie
10	Garcia-Perez ME, Stevanovic T, Poubelle PE. New therapies under development for psoriasis treatment. Current opinion in pediatrics. 2013;25(4):480-7.	Andere Vergleichstherapie
11	Keegan BR, Bagel J. Plaque psoriasis management: a 2013 update. Expert Rev Dermatol. 2013;8(3).	Andere Vergleichstherapie
12	Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. American journal of clinical dermatology. 2012;13(6):365-74.	Andere Intervention
13	Kircik LH, Gonzalez ME. How and when to use biologics in psoriasis. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2010;9(8 Suppl ODAC Conf Pt 2):s106-17.	Andere Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
14	Koczorek M. [Interleukin 17, a promising target for the treatment of psoriasis]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2014;37(1):34-5. Interleukin 17 vielversprechendes Target fur die Behandlung der Psoriasis.	Andere Vergleichstherapie
15	Krueger JG. Hiding under the skin: A welcome surprise in psoriasis. Nature medicine. 2012;18(12):1750-1.	Andere Intervention
16	Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. Cytokine. 2013;61(3):704-12.	Andere Vergleichstherapie
17	Leonardi CL, Gordon KB. New and emerging therapies in psoriasis. Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2014;33(2 Suppl 2):S37-41.	Andere Vergleichstherapie
18	Ling Y, Puel A. IL-17 and infections. Actas dermo-sifiliograficas. 2014;105 Suppl 1:34-40.	Andere Vergleichstherapie
19	Lonnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2014;7:251-9.	Andere Vergleichstherapie
20	Lynch M, Kirby B, Warren RB. Treating moderate to severe psoriasis - best use of biologics. Expert review of clinical immunology. 2014;10(2):269-79.	Anderer Publikationstyp
21	Marecki S,Charlish P. Enlisting biological warfare to save the skin. Good clinical practice journal. 2008;15(4).	Andere Vergleichstherapie
22	Meunier L. [What's new in dermatological therapy?]. Annales de dermatologie et de venereologie. 2014;141 Suppl 4:S643-53. Quoi de neuf en therapeutique dermatologique ?[b]	Andere Intervention
23	Meunier L. [What's new in dermatological therapy?]. Annales de dermatologie et de venereologie. 2014;141 Suppl 4:S643-53. Quoi de neuf en therapeutique dermatologique[a]	Andere Intervention
24	Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. Nature reviews Drug discovery. 2012;11(10):763-76.	Anderer Publikationstyp
25	Mouthon L, Fermand JP, Gottenberg JE. Management of secondary immune deficiencies: what is the role of immunoglobulins? Current opinion in allergy and clinical immunology. 2013;13 Suppl 2:S56-67.	Andere Intervention
26	Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. Dermatology and therapy. 2012;2(1):16.	Andere Vergleichstherapie
27	Ratner M. IL-17-targeting biologics aim to become standard of care in psoriasis. Nature biotechnology. 2015;33(1):3-4.	Anderer Publikationstyp
28	Recker K. [Psoriasis. Inhibition of IL-17 signaling pathway by Secukinumab]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2014;37(7):267-8. Psoriasis. Hemmung des IL-17-Signalwegs durch Secukinumab.	Andere Vergleichstherapie
29	Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. American journal of clinical dermatology. 2014;15(3):165-80.	Andere Vergleichstherapie
30	Sanford M, McKeage K. Secukinumab: first global approval. Drugs. 2015;75(3):329-38.	Anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
31	Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, Raychaudhuri SP, Wehrli LN, Ono Y, et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. Clinical reviews in allergy & immunology. 2013;44(2):121-40.	Andere Vergleichstherapie
32	Sonnenreich P. Advances in psoriasis treatment: experts comment on recent developments. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2013;38(12):776-9.	Anderer Publikationstyp
33	Stahle M. Can treatment of the skin rescue the heart? Journal of internal medicine. 2013;273(2):186-8.	Andere Intervention
34	Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2014;18(3):156-69.	Andere Vergleichstherapie
35	Vadasz Z, Rimar D, Toubi E. The new era of biological treatments. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2014;16(12):793-8.	Anderer Publikationstyp
36	Yiu ZZ, Warren RB. Efficacy and safety of emerging immunotherapies in psoriasis. Immunotherapy. 2015;7(2):119-33.	Anderer Publikationstyp
37	AbuHilal Md, Walsh S, Shear N. The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis and Update on IL-17 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2016;20(6):509-16.	Andere Vergleichstherapie
38	Alunno A, Carubbi F, Cafaro G, Pucci G, Battista F, Bartoloni E, et al. Targeting the IL-23/IL-17 axis for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Expert opinion on biological therapy. 2015;15(12):1727-37.	Andere Vergleichstherapie
39	Bachelez H. Interleukin-17 inhibition: A route to psoriasis clearance? The Lancet. 2015;386(9993):510-2.	Andere Vergleichstherapie
40	Bartos S, Hill D, Feldman SR. Review of maintenance of response to psoriasis treatments. The Journal of dermatological treatment. 2016;27(4):293-7.	Andere Vergleichstherapie
41	Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. Expert opinion on drug safety. 2016;15(10):1413-20.	Andere Vergleichstherapie
42	Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. Expert opinion on drug safety. 2016;15(10):1413-20.[a]	Andere Vergleichstherapie
43	Busard C, Pasch M, Oudshoorn S, Hooft L, Spuls PI. Interventions for nail psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 2015;135:S38.	Andere Vergleichstherapie
44	Checchio T, Ito K, Mandema J, Wolk R, Valdez H, Tan H, et al. A model based meta-analysis (MBMA) for comparative efficacy of psoriasis treatments: Dose-response model for psoriasis area and severity index (PASI) responses. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2016;99:S44-S5.	Anderer Studientyp
45	Chen Y, Qian T, Zhang D, Yan H, Hao F. Clinical efficacy and safety of anti-IL-17 agents for the treatment of patients with psoriasis. Immunotherapy. 2015;7(9):1023-37.	Andere Vergleichstherapie
46	Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. Expert opinion on drug safety. 2016;15(12):1653-9.	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
47	Chiu H-Y, Tsai T-F. The impact of secukinumab treatment on the prevalence of human papillomavirus in patients with psoriasis: A pilot study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(1):224-6.	Anderer Studientyp
48	de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Drugs in R&D. 2016.	Andere Vergleichstherapie
49	de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Drugs in R&D. 2016.[a]	Andere Vergleichstherapie
50	Gomez-Garcia F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Velez Garcia-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. British Journal of Dermatology. 2016:no pagination.	Andere Vergleichstherapie
51	Gomez-Garcia F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Velez Garcia-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. British Journal of Dermatology. 2016:no pagination.[a]	Andere Vergleichstherapie
52	Gomez-Garcia F, Epstein D, Ruano J. Network metaanalysis of new biologic agents targeting IL-23/Th17 pathway for moderate to severe plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(5 SUPPL. 1):AB261.	Anderer Publikationstyp
53	Gupta AK, Foley KA, Abramovits W. COSENTYX (Secukinumab). Skinmed. 2015;13(4):303-6.	Andere Vergleichstherapie
54	Kircik L, Fowler J, Weiss J, Meng X, Guana A, Nyirady J. Efficacy of Secukinumab for Moderate-to-Severe Head and Neck Psoriasis Over 52 Weeks: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. Dermatology and therapy. 2016.	Andere Vergleichstherapie
55	Menter A, Cather JC, Jarratt M, Meng X, Guana A, Nyirady J. Efficacy of Secukinumab on Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Affecting Different Body Regions: a Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. Dermatology and therapy. 2016.	Andere Vergleichstherapie
56	Reich K, Blauvelt A, Armstrong A, Langley RG, Fox T, Huang J, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. The British journal of dermatology. 2016.	Andere Vergleichstherapie
57	Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of Biologic Therapies on Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Psoriasis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. The British journal of dermatology. 2016.	Andere Vergleichstherapie
58	Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. The British journal of dermatology. 2016.	Andere Vergleichstherapie
59	Strober BE. New Therapies for Psoriasis. Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2016;35(4S):S64.	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
60	Wong IT, Shojania K, Dutz J, Tsao NW. Clinical and economic review of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2016;16(2):153-66.	Andere Vergleichstherapie
a: Dieser Treffer wurde in der bibliografischen Literaturrecherche unter zwei unterschiedlichen Identifiern identifiziert und wird deshalb hier zweifach abgelegt; es handelt sich jedoch um dieselbe Publikation		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Goldenberg G, Lanoue L, Dong J. New Oral Therapies for Psoriasis – A Comprehensive Review. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2016;9(8):25-28.	Anderer Studientyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clinicaltrials.gov

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. NCT01377012 - Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-TNFalpha Agents (CAIN457F2302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.03.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377012.	Andere Population
(2)	University of Liverpool. NCT02854163 - Effect of Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis (CAIN457F2208T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 14.10.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854163.	Andere Population
(3)	Novartis. NCT01770379 - Secukinumab Efficacy and Safety Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Anti-TNFalpha Agents (CAIN457F2311). 2016 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770379.	Andere Population
(4)	Novartis. NCT01901900 - Safety and Efficacy of Extended Treatment With Secukinumab in Anti-TNF Inadequate Responders in RA (CAIN457F2302E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901900.	Andere Population
(5)	Novartis. NCT02763046 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Secukinumab (AIN457) to Examine the Clinical Efficacy and the Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)-Sparing Effect of Secukinumab Over 16 Weeks in Patients With Ankylosing Spondylitis (CAIN457FDE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763046.	Andere Population
(6)	Novartis. NCT02159053 - 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(CAIN457F2320). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159053.	
(7)	Novartis. NCT01250171 - The Effects of a Single Intravenous Administration of Secukinumab (AIN457) or Canakinumab (ACZ885) in Dry Eye Patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.12.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250171.	Andere Population
(8)	Novartis. NCT02267135 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab in Adults With Moderate to Severe Scalp Psoriasis (CAIN457AUS01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267135.	Andere Population
(9)	Novartis. NCT02662985 - Study of Application of Power Doppler Ultrasonography (PDUS) to Measure Response to Secukinumab Treatment in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) (CAIN457F2354). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662985.	Andere Population
(10)	University of California San Francisco. NCT02592018 - Immunologic Response to Secukinumab in Plaque Psoriasis (CAIN457AUS04T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592018.	Anderer Studientyp
(11)	Novartis. NCT01406938 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens (CAIN457A2304). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.04.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406938.	Andere Vergleichstherapie
(12)	Novartis. NCT02771210 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis Patients With Active Enthesitis Including One Achilles Tendon Site (CAIN457F3301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 05.07.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771210.	Andere Population
(13)	Novartis. NCT01426789 - A Biomarker Study of Secukinumab in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients (CAIN457F2208). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.08.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426789.	Andere Population
(14)	Novartis. NCT01952015 - Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP) (CAIN457A1302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952015.	Andere Vergleichstherapie
(15)	Novartis. NCT01961609 - Secukinumab in TNF-IR Psoriasis Patients (CAIN457AGB01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 22.09.2016; abgerufen am 09.12.2016];	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961609.	
(16)	Novartis. NCT01892436 - Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis (CAIN457F2306E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.01.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892436.	Andere Population
(17)	Novartis. NCT02795416 - Assessment of Efficacy and Safety of Secukinumab in Adult Patients in Turkish Population (CAIN457ATR01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 06.06.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795416.	Anderer Studientyp
(18)	Novartis. NCT01807520 - Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis (CAIN457A2313). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807520.	Andere Population
(19)	Novartis. NCT01752634 - Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2312). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2015; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752634.	Andere Population
(20)	Novartis. NCT02690701 - Study to Evaluate the Effect of Secukinumab Compared to Placebo on Aortic Vascular Inflammation in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (CAIN457AUS02). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.05.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690701.	Andere Vergleichstherapie
(21)	Novartis. NCT01392326 - Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) (CAIN457F2306). 2016 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392326.	Andere Population
(22)	Novartis. NCT01874340 - Efficacy and Safety of AIN457 (Secukinumab) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CAIN457B2203). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.05.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874340.	Andere Population
(23)	Novartis. NCT01537432 - Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients (CAIN457A2223). 2015 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537432.	Andere Vergleichstherapie
(24)	Novartis. NCT01806597 - Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis (CAIN457A2312). 2016 [Zuletzt aktualisiert 23.03.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806597.	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(25)	Novartis. NCT00941031 - AIN457 Regimen Finding Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis (CAIN457A2211). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.07.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941031.	Andere Vergleichstherapie
(26)	Novartis. NCT01649375 - 16 Week Efficacy and 5 Year Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2310). 2016 [Zuletzt aktualisiert 23.03.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649375.	Andere Population
(27)	Novartis. NCT01412944 - Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2307). 2015 [Zuletzt aktualisiert 17.03.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412944.	Andere Vergleichstherapie
(28)	Novartis. NCT01478360 - Safety, Tolerability, and Efficacy of AIN457 in Patients With Uncontrolled Asthma (CAIN457D2204). 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.10.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478360.	Andere Population
(29)	Novartis. NCT01863732 - Extension in AS: Sustainability of Benefits, Safety and Tolerability (CAIN457F2305E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863732.	Andere Population
(30)	Novartis. NCT01359943 - Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis Taking Methotrexate (CAIN457F2206). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.02.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359943.	Andere Population
(31)	Novartis. NCT01350804 - Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor alpha (Anti-TNFalpha) Agents (CAIN457F2309 and CAIN457F2309E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350804.	Andere Population
(32)	Novartis. NCT02721966 - Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement (CAIN457F3302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 06.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721966.	Andere Population
(33)	Novartis. NCT02008916 - 16-week Efficacy and 3-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis Patients (CAIN457F2314). 2016 [Zuletzt aktualisiert 04.04.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008916.	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(34)	Novartis. NCT01365455 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (CAIN457A2302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.01.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365455.	Andere Vergleichstherapie
(35)	Novartis. NCT02745080 - Efficacy of Secukinumab Compared to Adalimumab in Patients With Psoriatic Arthritis (CAIN457F2366). 2016 [Zuletzt aktualisiert 17.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745080.	Andere Population
(36)	Novartis. NCT02294227 - 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2336). 2016 [Zuletzt aktualisiert 02.06.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294227.	Andere Population
(37)	Novartis. NCT01358578 - Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis (CAIN457A2303). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.01.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358578.	Andere Vergleichstherapie
(38)	Todberg T. NCT02778711 - Anti-IL-17 a New Treatment for Contact Dermatititis. 2016 [Zuletzt aktualisiert 17.05.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778711.	Andere Population
(39)	Novartis. NCT02394561 - A 24-week, Multicenter, proSpective stUdy to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety PRofile of sEcukinuMab 300 mg in Cw6-negativE and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME) (CAIN457AIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 16.03.2015; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394561.	Anderer Studientyp
(40)	Novartis. NCT02547714 - Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A (CAIN457AJP01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547714.	Anderer Studientyp
(41)	Novartis. NCT01544595 - Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab (CAIN457A2302E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544595.	Andere Vergleichstherapie
(42)	Novartis. NCT02826603 - Study of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Subjects With Plaque Psoriasis (CAIN457A2326). 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.07.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826603.	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(43)	Novartis. NCT02559622 - Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated With Secukinumab (CAIN457ADE02). 2016 [Zuletzt aktualisiert 06.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559622.	Andere Vergleichstherapie
(44)	Novartis. NCT02748863 - Study of Secukinumab With 2 mL Pre-filled Syringes (CAIN457A2323). 2016 [Zuletzt aktualisiert 26.04.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748863.	Andere Vergleichstherapie
(45)	Novartis. NCT00928512 - Efficacy, Safety and Tolerability of AIN457 in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) Taking Methotrexate (MTX) (CAIN457F2201). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928512.	Andere Population
(46)	Novartis. NCT01989468 - 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2318). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2015; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989468.	Andere Population
(47)	Novartis. NCT02409667 - Plaque Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab (CAIN457A3302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409667.	Andere Vergleichstherapie
(48)	Novartis. NCT02896127 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2308). 2016 [Zuletzt aktualisiert 06.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896127.	Andere Population
(49)	Novartis. NCT02362789 - Secukinumab Study in PSOriasis Exploring pruRITUS Intensity and Lesional Biomarkers (CAIN457ADE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362789.	Andere Vergleichstherapie
(50)	Novartis. NCT02595970 - Study to Evaluate Psoriasis Severity and Its Psychosocial Impact Using the Simplified Psoriasis Index (SPI), as Well as Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Psoriasis (CAIN457AFR01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595970.	Anderer Studientyp
(51)	Novartis. NCT01636687 - Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using AutoiNjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE) (CAIN457A2309). 2016 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636687.	Andere Vergleichstherapie
(52)	Novartis. NCT02798211 - Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(CAIN457FUS01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798211.	
(53)	Novartis. NCT02750592 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Japanese Patients With Active Ankylosing Spondylitis (CAIN457H1301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.04.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750592.	Andere Population
(54)	Novartis. NCT02696031 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (CAIN457H2315). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696031.	Andere Population
(55)	Novartis. NCT00584740 - Efficacy, Safety and Tolerability of AIN457 in Moderate to Severe Active Crohn's Disease (CAIN457A2202). 2015 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584740.	Andere Population
(56)	Novartis. NCT01009281 - An Open Label Safety and Tolerability Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease (CAIN457A2202E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 31.05.2012; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009281.	Andere Population
(57)	Novartis. NCT02044848 - Study of Secukinumab in Patients With Newly-diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus (CAIN457A2227). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.01.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044848.	Andere Population
(58)	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. NCT02594098 - Secukinumab for Treatment of Atopic Dermatitis (CAIN457AUS02T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594098.	Andere Population
(59)	Novartis. NCT02474069 - Secukinumab Dosage Optimisation in Partial Responders With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (CAIN457ADE04). 2016 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474069.	Andere Vergleichstherapie
(60)	Novartis. NCT02074982 - Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2317). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074982.	Andere Vergleichstherapie
(61)	Novartis. NCT02752776 - A Study to Evaluate Clear Skin Effect on Quality of Life in Patients With Plaque Psoriasis (CAIN457A3401). 2016 [Zuletzt aktualisiert 22.04.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752776.	Anderer Studientyp
(62)	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. NCT02599129 - A Study of Secukinumab for the Treatment of Alopecia	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Areata. 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.01.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599129.	
(63)	Novartis. NCT01555125 - First Study of Secukinumab in Pre-filled Syringes in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis: Response at 12 Weeks (CAIN457A2308). 2016 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555125.	Andere Vergleichstherapie
(64)	Novartis. NCT01433250 - A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of AIN457 in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CAIN457B2201E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.02.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433250.	Andere Population
(65)	Novartis. NCT02404350 - Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2342). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404350.	Andere Vergleichstherapie
(66)	Novartis. NCT01358175 - 16 Week Efficacy and 2 Year Long Term Safety and Efficacy of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2305). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.10.2014; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358175.	Andere Population
(67)	Novartis. NCT00809614 - Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis (CAIN457A2206). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.10.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809614.	Andere Population
(68)	Novartis. NCT01640951 - Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Secukinumab Phase III Studies (CAIN457A2304E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640951.	Andere Vergleichstherapie
(69)	Novartis. NCT01109940 - Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis (CAIN457A2209E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109940.	Andere Population
(70)	Novartis. NCT01169844 - Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis (CAIN457A2206E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.11.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169844.	Andere Population
(71)	Novartis. NCT01327664 - Study to Evaluate the Long Term Use of Treatment With AIN457 for Uveitis (CAIN457C2399). 2013 [Zuletzt aktualisiert 05.12.2013;	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327664.	
(72)	Novartis. NCT00805480 - Multiple-loading Dose Regimen Study in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2212). 2015 [Zuletzt aktualisiert 28.01.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805480.	Andere Vergleichstherapie
(73)	Novartis. NCT02471144 - Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis (CAIN457A2310). 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471144.	Andere Population
(74)	Novartis. NCT00809159 - Double Blind, Placebo Controlled Study to Assess Efficacy of AIN457 in Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis (CAIN457A2209). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.12.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809159.	Andere Population
(75)	Novartis. NCT01090310 - Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis (CAIN457C2301E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 08.12.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090310.	Andere Population
(76)	Novartis. NCT01071252 - A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2220). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.02.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071252.	Andere Vergleichstherapie
(77)	Novartis. NCT00770965 - Phase II Efficacy Study Looking at a Single-dose of One of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2204). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.03.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770965.	Andere Vergleichstherapie
(78)	Novartis. NCT01032915 - Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis (CAIN457C2301). 2015 [Zuletzt aktualisiert 08.10.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032915.	Andere Population
(79)	Novartis. NCT01132612 - AIN457 Regimen Finding Extension Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis (CAIN457A2211E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132612.	Andere Vergleichstherapie
(80)	University of Erlangen-Nuremberg. NCT02483234 - Psoriasis-Arthritis & Bone Program (CAIN457F2301T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 25.06.2015; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483234.	Andere Population
(81)	Novartis. NCT01095250 - Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis (CAIN457C2302). 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.10.2015;	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095250.	
(82)	Novartis. NCT01093846 - 38 Week Extension Study to CAIN457C2303 (CAIN457C2303E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 22.01.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093846.	Andere Population
(83)	Novartis. NCT00685399 - Safety and Efficacy of AIN457 in Noninfectious Uveitis (CAIN457A2208). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.11.2013; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685399.	Andere Population
(84)	Novartis. NCT02008890 - Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety wIth Secukinumab (CAIN457A3301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008890.	Andere Population
(85)	Novartis. NCT01364389 - A 3-arm Proof of Concept Study of AIN457, ACZ885 or Corticosteroids in Patients With Polymyalgia Rheumatica. 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.03.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364389.	Andere Population
(86)	Novartis. NCT00995709 - Phase III Study in Refractory Behcet's Disease (CAIN457C2303). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.08.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995709.	Andere Population
(87)	Novartis. NCT01900782 - Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Secukinumab in Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis as Compared to Etanercept and Placebo (CAIN457A2314). 2013 [Zuletzt aktualisiert 14.08.2013; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900782.	Andere Vergleichstherapie
(88)	Novartis. NCT01051817 - POC-MD MRI-based Trial in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CAIN457B2201). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.02.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051817.	Andere Population
(89)	Novartis. NCT01103024 - Extension Study to Assess Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis (CAIN457C2302E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.05.2012; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103024.	Andere Population
(90)	Technische Universitaet Muenchen. NCT02733094 - Single-arm Study to Assess a Potential Effect of Anti-IL-17 (Secukinumab) in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum (CAIN547ADE01T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733094.	Andere Population
(91)	Novartis. NCT00669916 - A Study Comparing AIN457 to Placebo in Subjects With a Diagnosis of Moderate to Severe	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Stable Plaque Psoriasis (CAIN457A2102). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669916.	
(92)	Novartis. NCT00669942 - Double Blind, Placebo-controlled, Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AIN457 in Rheumatoid Arthritis Patients (CAIN457A2101). 2015 [Zuletzt aktualisiert 27.03.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669942.	Andere Population
(93)	Novartis. NCT00920933 - Effect of AIN457 on Ozone-induced Airway Neutrophilia Compared to Placebo and Corticosteroid in Healthy Subjects (CAIN457A2104). 2010 [Zuletzt aktualisiert 08.04.2010; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920933.	Andere Population
(94)	Novartis. NCT01828086 - Single and Multiple Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of CJM112 in Psoriasis (CCJM112X2101). 2016 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828086.	Andere Vergleichstherapie
(95)	Janssen Scientific Affairs. NCT00508547 - Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). 2016 [Zuletzt aktualisiert 02.12.2016; abgerufen am 09.12.2016]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508547.	Anderer Studientyp

ICTRP

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. TCTR20161028001 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab, to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment and to assess safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis with or without psoriatic arthritis comorbidity. 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.11.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161028001.	Andere Vergleichstherapie
(2)	Novartis. 2015-002423-26 - Study of the efficacy of early intervention with secukinumab 300 mg s.c. compared to narrow-band UVB in patients with new-onset moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457A2322). 2016 [Zuletzt aktualisiert 14.11.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002423-26-FI.	Keine Ergebnisse
(3)	Hamamatsu University School of Medicine. JPRN-UMIN000023424 - Investigation on alterations of skin-	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	infiltrating T cell populations and peripheral blood biomarkers upon administration of Cosentyx (secukinumab) in patients with plaque psoriasis. 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023424.	
(4)	Novartis. 2015-005170-38 - Study of efficacy and safety of secukinumab 2 mL pre-filled syringe (300 mg) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457A2323). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005170-38-LV.	Andere Vergleichstherapie
(5)	Novartis. NCT02798211 - Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo (CAIN457FUS01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798211.	Andere Population
(6)	Novartis. NCT02795416 - Assessment of Efficacy and Safety of Secukinumab in Adult Patients in Turkish Population (CAIN457ATR01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795416.	Anderer Studientyp
(7)	Novartis. NCT02896127 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2308). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896127.	Andere Population
(8)	Novartis. NCT02750592 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Japanese Patients With Active Ankylosing Spondylitis (CAIN457H1301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 02.05.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750592.	Andere Population
(9)	Novartis. NCT02745080 - Efficacy of Secukinumab Compared to Adalimumab in Patients With Psoriatic Arthritis (CAIN457F2366). 2016 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745080.	Andere Population
(10)	Novartis. NCT02771210 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis Patients With Active Enthesitis Including One Achilles Tendon Site (CAIN457F3301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771210.	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(11)	Technische Universitaet Muenchen. NCT02733094 - Single-arm Study to Assess a Potential Effect of Anti-IL-17 (Secukinumab) in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum (CAIN547ADE01T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733094.	Andere Population
(12)	Novartis. JPRN-JapicCTI-111601 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the safety, tolerability and long term efficacy up to 2 years in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to anti-TNF-alpha agents. 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111601.	Andere Population
(13)	Novartis. NCT02721966 - Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement (CAIN457F3302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721966.	Andere Population
(14)	Novartis. NCT02748863 - Study of Secukinumab With 2 mL Pre-filled Syringes (CAIN457A2323). 2016 [Zuletzt aktualisiert 09.05.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748863.	Andere Vergleichstherapie
(15)	Ghent University Hospital. 2015-003552-48 - Pilot trial to determine the efficacy of secukinumab in active non-segmental vitiligo. 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003552-48-BE.	Andere Population
(16)	Novartis. NCT02690701 - Study to Evaluate the Effect of Secukinumab Compared to Placebo on Aortic Vascular Inflammation in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (CAIN457AUS02). 2016 [Zuletzt aktualisiert 23.05.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690701.	Andere Vergleichstherapie
(17)	Novartis. 2015-004575-74 - Clinical study to examine the clinical efficacy and the NSAID-sparing effect of Secukinumab in patients with ankylosing spondylitis (CAIN457FDE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004575-74-DE.	Andere Population
(18)	Novartis. 2015-002394-38 - Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA) (CAIN457F2354). 2016 [Zuletzt aktualisiert	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	08.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-GB.	
(19)	University of Liverpool. 2015-004502-42 - SATURN: The Effect of Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis. 2016 [Zuletzt aktualisiert 30.05.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004502-42-GB.	Andere Population
(20)	Novartis. NCT02662985 - Study of Application of Power Doppler Ultrasonography (PDUS) to Measure Response to Secukinumab Treatment in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) (CAIN457F2354). 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662985.	Andere Population
(21)	Novartis. 2015-001106-33 - Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (CAIN457H2315). 2016 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-DE.	Andere Population
(22)	Novartis. 2015-003701-42 - An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy (CAIN457A3401). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003701-42-ES.	Anderer Studientyp
(23)	Novartis. NCT02826603 - Study of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Subjects With Plaque Psoriasis (CAIN457A2326). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02826603.	Andere Vergleichstherapie
(24)	Herlev and Gentofte Hospital. 2015-004494-33 - Anti-IL-17, a possible new treatment for contact dermatitis? : 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004494-33-DK.	Andere Population
(25)	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. NCT02599129 - A Study of Secukinumab for the Treatment of Alopecia Areata. 2016 [Zuletzt aktualisiert 01.02.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599129.	Andere Population
(26)	Novartis. NCT02607774 - Investigate Effect of Secukinumab on the PK of Midazolam in Patients With Mod to Sev Plaque Psoriasis (CAIN457A2110). 2016	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 08.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607774.	
(27)	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. NCT02594098 - Secukinumab for Treatment of Atopic Dermatitis (CAIN457AUS02T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 26.09.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02594098.	Andere Population
(28)	University of California San Francisco. NCT02592018 - Immunologic Response to Secukinumab in Plaque Psoriasis (CAIN457AUS04T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592018.	Anderer Studientyp
(29)	Novartis. NCT02696031 - Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (CAIN457H2315). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02696031.	Andere Population
(30)	Novartis. NCT02559622 - Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated With Secukinumab (CAIN457ADE02). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02559622.	Andere Vergleichstherapie
(31)	Novartis. NCT02547714 - Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A (CAIN457AJP01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547714.	Anderer Studientyp
(32)	Technische Universitaet Muenchen. 2015-000762-65 - Single-arm study to assess a potential effect of anti-IL-17 (Secukinumab) in the treatment of pyoderma gangrenosu (CAIN457ADE01T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000762-65-DE.	Andere Population
(33)	University of Erlangen-Nuremberg. NCT02483234 - Psoriasis-Arthritis & Bone Program (CAIN457F2301T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02483234.	Andere Population
(34)	Novartis. 2014-005663-32 - Study of efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with severe plaque psoriasis (CAIN457A2310). 2015 [Zuletzt aktualisiert 28.09.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter:	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005663-32-LV.	
(35)	Novartis. 2015-000050-38 - Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2342). 2016 [Zuletzt aktualisiert 26.09.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-LT.	Andere Vergleichstherapie
(36)	Novartis. NCT02471144 - Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis (CAIN457A2310). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471144.	Andere Population
(37)	Novartis. NCT02404350 - Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2342). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404350.	Andere Vergleichstherapie
(38)	Universitaetsklinikum Erlangen. 2014-004798-17 - Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) (CAIN457F2301T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 16.11.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004798-17-DE.	Andere Population
(39)	Novartis. NCT02394561 - A 24-week, Multicenter, proSpective stUdy to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety PRofile of sEcukinuMab 300 mg in Cw6-negativE and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME) (CAIN457AIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.03.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02394561.	Anderer Studientyp
(40)	Novartis. 2014-005339-15 - Efficacy, safety and tolerability assessment of secukinumab 300 mg s.c. optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (CAIN457A3302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005339-15-PT.	Andere Vergleichstherapie
(41)	Novartis. NCT02595970 - Study to Evaluate Psoriasis Severity and Its Psychosocial Impact Using the Simplified Psoriasis Index (SPI), as Well as Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Psoriasis (CAIN457AFR01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595970.	
(42)	Novartis. NCT02362789 - Secukinumab Study in PSOriasis Exploring pruRITUS Intensity and Lesional Biomarkers (CAIN457ADE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362789.	Andere Vergleichstherapie
(43)	Novartis. 2014-001974-32 - Study in patients with moderate to severe psoriasis to assess efficacy and safety of secukinumab (CAIN457ADE04). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001974-32-DE.	Andere Vergleichstherapie
(44)	Novartis. NCT02294227 - 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2336). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.06.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294227.	Andere Population
(45)	Novartis. 2014-002212-16 - Study in patients with moderate to severe psoriasis with secukinumab (CAIN457ADE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002212-16-DE.	Andere Vergleichstherapie
(46)	Novartis. NCT02267135 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab in Adults With Moderate to Severe Scalp Psoriasis (CAIN457AUS01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 17.05.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267135.	Andere Population
(47)	Novartis. CTRI/2014/04/004518 - To assess long term efficacy, safety, tolerability and usability of Secukinumab in patients with active Rheumatid Artheritis (CAIN457F2311). 2016 [Zuletzt aktualisiert 05.12.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004518.	Andere Population
(48)	Novartis. NCT02159053 - 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2320). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159053.	Andere Population
(49)	Novartis. NCT02044848 - Study of Secukinumab in Patients With Newly-diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus (CAIN457A2227). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter:	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044848.	
(50)	Academic Medical Center Amsterdam. 2013-002709-79 - Mechanism of action study of anti-IL17 treatment in spondyloarthritis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2014; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002709-79-NL.	Andere Population
(51)	Novartis. 2013-003434-32 - A long-term study of the efficacy and safety of secukinumab compared with ustekinumab in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457A2317). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003434-32-NL.	Andere Vergleichstherapie
(52)	Novartis. 2013-003086-34 - Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects with Moderate to Severe Chronic Palmoplantar Pustular Psoriasis (CAIN457A3301). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003086-34-SE.	Andere Population
(53)	Novartis. NCT01989468 - 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2318). 2015 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989468.	Andere Population
(54)	Novartis. 2013-001090-24 - 16-week efficacy and 3-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in active ankylosing spondylitis patients (CAIN457F2314). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001090-24-DE.	Andere Population
(55)	Novartis. 2013-002266-40 - Exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis (CAIN457ADE02). 2016 [Zuletzt aktualisiert 23.05.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002266-40-DE.	Andere Vergleichstherapie
(56)	Novartis. NCT01961609 - Secukinumab in TNF-IR Psoriasis Patients (CAIN457AGB01). 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01961609.	Andere Vergleichstherapie
(57)	Novartis. NCT01952015 - Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP) (CAIN457A1302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter:	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01952015.	
(58)	Novartis. 2013-001855-11 - SIGNATURE study CAIN457AGB01 (CAIN457AGB01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 23.12.2013; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001855-11-GB.	Andere Vergleichstherapie
(59)	Novartis. NCT01900782 - Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Secukinumab in Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis as Compared to Etanercept and Placebo (CAIN457A2314). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900782.	Andere Vergleichstherapie
(60)	Novartis. NCT01892436 - Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis (CAIN457F2306E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 25.01.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892436.	Andere Population
(61)	Novartis. JPRN-JapicCTI-111655 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens (SCULPTURE). 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111655.	Andere Vergleichstherapie
(62)	Novartis. JPRN-JapicCTI-111529 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE). 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111529.	Andere Vergleichstherapie
(63)	Novartis. 2013-000944-25 - Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis (CAIN457F2302E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 22.12.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000944-25-IT.	Andere Population
(64)	Novartis. NCT01863732 - Extension in AS: Sustainability of Benefits, Safety and Tolerability (CAIN457F2305E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863732.	Andere Population
(65)	Novartis. NCT01828086 - Single and Multiple Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of CJM112 in Psoriasis (CCJM112X2101). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.07.2016; abgerufen am 12.12.2016];	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828086.	
(66)	Novartis. NCT01807520 - Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis (CAIN457A2313). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807520.	Andere Population
(67)	Novartis. NCT01806597 - Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis (CAIN457A2312). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01806597.	Andere Population
(68)	Novartis. 2012-004019-29 - Efficacy and safety of AIN457 to treat patients with relapsing multiple sclerosis (CAIN457B2203). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2014; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004019-29-BE.	Andere Population
(69)	Novartis. NCT01752634 - Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2312). 2015 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01752634.	Andere Population
(70)	Novartis. NCT01649375 - 16 Week Efficacy and 5 Year Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2310). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649375.	Andere Population
(71)	Novartis. 2011-006058-94 - Secukinumab efficacy and safety study in patients with active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate response to anti-TNFalpha agents (CAIN457F2311). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-CZ.	Andere Population
(72)	Novartis. NCT01640938 - Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis (CAIN457F2309E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 17.11.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01640938.	Andere Population
(73)	Novartis. 2012-000985-39 - Extension study of Secukinumab Prefilled Syringes in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis completing	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	preceding Secukinumab Phase III studies (CAIN457A2304E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000985-39-CZ.	
(74)	Novartis. NCT01636687 - Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using AutoiNjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE) (CAIN457A2309). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01636687.	Andere Vergleichstherapie
(75)	Novartis. NCT01555125 - First Study of Secukinumab in Pre-filled Syringes in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis: Response at 12 Weeks (CAIN457A2308). 2016 [Zuletzt aktualisiert 09.05.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555125.	Andere Vergleichstherapie
(76)	Novartis. NCT01544595 - Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab (CAIN457A2302E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 25.04.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01544595.	Andere Vergleichstherapie
(77)	Novartis. NCT01537432 - Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients (CAIN457A2223). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537432.	Andere Vergleichstherapie
(78)	Novartis. NCT01539213 - Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg (CAIN457A2225). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539213.	Andere Vergleichstherapie
(79)	Novartis. NCT01478360 - Safety, Tolerability, and Efficacy of AIN457 in Patients With Uncontrolled Asthma (CAIN457D2204). 2015 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478360.	Andere Population
(80)	Novartis. 2011-003117-41 - A controlled clinical study to investigate safety, tolerability and efficacy of secukinumab (AIN457) in patients with asthma which is not controlled by standard treatment (CAIN457D2204). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	2011-003117-41-GB.	
(81)	Novartis. NCT01433250 - A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of AIN457 in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CAIN457B2201E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01433250.	Andere Population
(82)	Novartis. NCT01426789 - A Biomarker Study of Secukinumab in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients (CAIN457F2208). 2015 [Zuletzt aktualisiert 17.08.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426789.	Andere Population
(83)	Novartis. NCT01412944 - Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2307). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.03.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01412944.	Andere Vergleichstherapie
(84)	Novartis. 2011-000276-34 - 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2306). 2015 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-CZ.	Andere Population
(85)	Novartis. 2011-000275-13 - Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFalpha drugs (CAIN457F2302). 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.07.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-HU.	Andere Population
(86)	Novartis. 2011-000767-27 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis assessing different doses and dose regimens (CAIN457A2304). 2013 [Zuletzt aktualisiert 17.06.2013; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000767-27-GB.	Andere Vergleichstherapie
(87)	Novartis. NCT01358175 - 16 Week Efficacy and 2 Year Long Term Safety and Efficacy of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2305). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358175.	Andere Population
(88)	Novartis. NCT01359943 - Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis Taking Methotrexate (CAIN457F2206). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT013	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	59943.	
(89)	Novartis. 2011-001220-38 - A study identifying blood serum markers that predict response to a 12 week treatment with secukinumab in patients with Rheumatoid Arthritis (CAIN457F2208). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001220-38-GB.	Andere Population
(90)	Novartis. NCT01350804 - Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy up to 1 Year of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor a (Anti-TNFa) Agents (CAIN457F2309). 2015 [Zuletzt aktualisiert 17.11.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01350804.	Andere Population
(91)	Novartis. 2010-023512-13 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (CAIN457A2302). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.07.2013; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023512-13-LV.	Andere Vergleichstherapie
(92)	Novartis. 2010-022228-66 - Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects with Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis (CAIN457A2303). 2013 [Zuletzt aktualisiert 14.10.2013; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022228-66-DE.	Andere Vergleichstherapie
(93)	Novartis. NCT01250171 - The Effects of a Single Intravenous Administration of Secukinumab (AIN457) or Canakinumab (ACZ885) in Dry Eye Patients. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250171.	Andere Population
(94)	Novartis. 2010-021239-15 - Study to Evaluate the Long Term Use of Treatment With AIN457 for Uveitis (NCT01327664) (CAIN457C2399). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327664.	Andere Population
(95)	Novartis. NCT01169844 - Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis (CAIN457A2206E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 28.11.2016; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169844.	Andere Population
(96)	Novartis. 2010-019395-73 - A 2-week single-blind, randomized, 3-arm proof of concept study of the effects of AIN457 (anti-IL17 antibody), ACZ885 (canakinumab, anti-	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	IL1b antibody), or corticosteroids in patients with polymyalgia rheumatica, followed by an open label phase to assess safety and long term efficacy. 2012 [Zuletzt aktualisiert 11.09.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019395-73-GB.	
(97)	Novartis. NCT01103024 - Extension Study to Assess Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis (CAIN457C2302E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01103024.	Andere Population
(98)	Novartis. 2009-014834-22 - A 28-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study to assess AIN457 versus placebo in inducing and maintaining uveitis suppression in adults with active, non-infectious, intermediate, posterior or panuveitis requiring immunosuppression (INSURE Study) - INSURE (CAIN457C2302). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014834-22-GB.	Andere Population
(99)	Novartis. 2009-017234-51 - A study where patients affected by moderate to severe chronic plaque-type psoriasis receive AIN457 subcutaneously (CAIN457A2211E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017234-51-DE.	Andere Vergleichstherapie
(100)	Novartis. 2009-016807-42 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2220). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.04.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016807-42-IS.	Andere Vergleichstherapie
(101)	Novartis. 2009-011622-34 - An open label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with psoriatic arthritis (CAIN457A2206E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2013; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011622-34-DE.	Andere Population
(102)	Novartis. 2009-015508-24 - A 38-week extension to a 24-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study of AIN457 versus placebo for maintaining uveitis suppression when reducing systemic immunosuppression in patients with quiescent, non-infectious intermediate, posterior or panuveitis	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(ENDURE Study) (CAIN457C2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015508-24-DE.	
(103)	Novartis. NCT01032915 - Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis (CAIN457C2301). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01032915.	Andere Population
(104)	Novartis. 2009-011591-30 - An open-label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis (CAIN457A2209E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.05.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011591-30-GB.	Andere Population
(105)	Novartis. 2009-011621-14 - A 52-week open label extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti IL-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe Crohn's disease (CAIN457A2202E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011621-14-AT.	Andere Population
(106)	Novartis. 2009-013901-33 - A 38-week extension to a 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçet's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (CAIN457C2303E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013901-33-AT.	Andere Population
(107)	Novartis. 2009-011237-27 - A 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçet's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (CAIN457C2303). 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.03.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011237-27-HU.	Andere Population
(108)	Novartis. 2009-011626-34 - A randomized, multi-center, double-blind, proof-of-concept study to assess the effect of multiple infusions of AIN457 (10 mg/kg) versus placebo on disease activity as measured by MRI scans over a 24 week period in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CAIN457B2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.05.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter:	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011626-34-SE.	
(109)	National Institutes of Health Clinical Center. NCT00936585 - NIH Substudy for a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Proof-of-Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Single IV Infusions of AIN457 10 mg/kg (Anti IL-17 Monoclonal Antibody) in Patients With Moderate to Severe Active Crohn's Dx. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936585.	Andere Population
(110)	Novartis. 2009-011000-34 - A 16-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-finding study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous AIN457 followed by an extension phase up to a total of 60 weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite stable treatment with methotrexate (CAIN457F2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-DE.	Andere Population
(111)	Novartis. 2008-007525-39 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2211). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007525-39-DE.	Andere Vergleichstherapie
(112)	Novartis. 2008-008359-40 - A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group proof- of-concept study to assess the efficacy, safety and tolerability of two single i.v. infusions of AIN457 10 mg/kg (anti-IL17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe active Crohn's disease (CAIN457A2202). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008359-40-AT.	Andere Population
(113)	Novartis. NCT00809614 - Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis (CAIN457A2206). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00809614.	Andere Population
(114)	Novartis. NCT00805480 - Multiple-loading Dose Regimen Study in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2212). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00805480.	Andere Vergleichstherapie
(115)	Novartis. 2008-002854-39 - A double blind, placebo	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	controlled, parallel group study with an open label reference arm to assess the effects of intravenously administered AIN457 on ozone induced neutrophilia compared to placebo and oral corticosteroid in healthy volunteers (CAIN457A2104). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002854-39-DE.	
(116)	Novartis. NCT00770965 - Phase II Efficacy Study Looking at a Single-dose of One of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis (CAIN457A2204). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770965.	Andere Vergleichstherapie
(117)	Novartis. 2008-002628-27 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis (CAIN457A2206). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002628-27-GB.	Andere Population
(118)	Novartis. 2008-002631-33 - Randomized, placebo controlled, double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis (CAIN457A2209). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002631-33-GB.	Andere Population
(119)	Novartis. NCT00685399 - Safety and Efficacy of AIN457 in Noninfectious Uveitis (CAIN457A2208). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00685399.	Andere Population
(120)	Novartis. NCT00669916 - A Study Comparing AIN457 to Placebo in Subjects With a Diagnosis of Moderate to Severe Stable Plaque Psoriasis (CAIN457A2102). 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.04.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00669916.	Andere Vergleichstherapie
(121)	Novartis. NCT00669942 - Double Blind, Placebo-controlled, Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AIN457 in Rheumatoid Arthritis Patients (CAIN457A2101). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00669942.	Andere Population
(122)	Novartis. NCT00584740 - Efficacy, Safety and Tolerability of AIN457 in Moderate to Severe Active Crohn's Disease (CAIN457A2202). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2015; abgerufen am 12.12.2016]; Abrufbar unter:	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00584740.	

EU Clinical Trials Register

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. 2015-005170-38 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumAb injections with 2 mL pre-fiLLed syringes (300 mg) in adUlt subjects with moderate to seveRE plaque psoriasis - ALLURE (CAIN457A2323). 2016 [Zuletzt aktualisiert 04.10.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005170-38.	Andere Vergleichstherapie
(2)	Universitaetsklinikum Erlangen. 2014-004798-17 - Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) (CAIN457F2301T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 26.05.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004798-17.	Andere Population
(3)	Novartis. 2015-003701-42 - An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy (CAIN457A3401). 2016 [Zuletzt aktualisiert 18.02.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003701-42.	Anderer Studientyp
(4)	Novartis. 2015-004575-74 - A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Secukinumab (AIN457) to examine the clinical efficacy and the NSAID-sparing effect of Secukinumab over 16 weeks in patients with ankylosing spondylitis (ASTRUM) (CAIN457FDE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.03.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004575-74.	Andere Population
(5)	Novartis. 2015-002423-26 - A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Intervention compared to standard treatment with narrow band UVB (STEPin study) (CAIN457A2322). 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.11.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Keine Ergebnisse

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2015-002423-26.	
(6)	Novartis. 2012-000046-35 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2310). 2012 [Zuletzt aktualisiert 20.12.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000046-35.	Andere Population
(7)	Novartis. 2013-003434-32 - A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) (CAIN457A2317). 2016 [Zuletzt aktualisiert 28.06.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003434-32.	Andere Vergleichstherapie
(8)	Novartis. 2014-005663-32 - 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 (CAIN457A2310). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.12.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005663-32.	Andere Population
(9)	Novartis. 2013-004002-25 - A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors, to demonstrate efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2318). 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.01.2014; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004002-25.	Andere Population
(10)	Novartis. 2015-001106-33 - A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of secukinumab to evaluate the safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis (CAIN457H2315). 2016 [Zuletzt aktualisiert 01.02.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001106-33.	Andere Population
(11)	Technische Universitaet Muenchen. 2015-000762-65 - Single-arm study to assess a potential effect of anti-IL-17 (Secukinumab) in the treatment of pyoderma gangrenosum (CAIN457ADE01T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.07.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2015-000762-65.	
(12)	Novartis. 2015-002898-37 - A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of secukinumab (300 mg) to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index and Investigator's Global Assessment after 12 weeks of treatment, compared to ustekinumab, and to assess longterm safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLARITY) (CAIN457A2326). 2016 [Zuletzt aktualisiert 12.05.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002898-37.	Andere Vergleichstherapie
(13)	Novartis. 2012-004439-22 - A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2312). 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.03.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004439-22.	Andere Population
(14)	Novartis. 2013-001089-40 - An extension study to evaluate the sustainability of clinical benefits, safety and tolerability of secukinumab in patients with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2305E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.11.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001089-40.	Andere Population
(15)	Novartis. 2013-001241-13 - A three-year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis (CAIN457F2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001241-13.	Andere Population
(16)	Novartis. 2016-000814-31 - MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psoriatic Arthritis with SEcukinumab), a randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, 52 week study to assess the efficacy and safety of secukinumab 150 mg or 300 mg s.c. in patients with active psoriatic arthritis and axial skeleton involvement who have inadequate response to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (CAIN457F3302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000814-31.	Andere Population
(17)	Novartis. 2015-002394-38 - A 52-week, multicenter study to assess the time course of response to secukinumab on joint inflammation using Power Doppler ultrasonography in patients with active psoriatic arthritis (CAIN457F2354). 2016 [Zuletzt aktualisiert 18.10.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002394-38.	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(18)	Novartis. 2014-005339-15 - Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. (CAIN457A3302). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.07.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005339-15.	Andere Vergleichstherapie
(19)	Novartis. 2014-003849-10 - A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) (CAIN457F2336). 2015 [Zuletzt aktualisiert 17.04.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003849-10.	Andere Population
(20)	Novartis. 2016-000972-91 - A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy in the treatment of enthesitis at the Achilles tendon up to 1 year in adult patients with active Psoriatic Arthritis (PsA) and axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) (CAIN457F3301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 05.07.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000972-91.	Andere Population
(21)	Ghent University Hospital. 2015-003552-48 - Pilot trial to determine the efficacy of secukinumab in active non-segmental vitiligo. 2016 [Zuletzt aktualisiert 22.03.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003552-48.	Andere Population
(22)	Novartis. 2011-002510-36 - A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and longterm efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab (CAIN457A2307). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002510-36.	Andere Vergleichstherapie
(23)	Novartis. 2015-000050-38 - A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) (CAIN457F2342). 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000050-38.	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(24)	Novartis. 2013-001855-11 - Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNFalpha antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults (CAIN457AGB01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 06.09.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001855-11.	Andere Vergleichstherapie
(25)	Novartis. 2010-023512-13 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023512-13.	Andere Vergleichstherapie
(26)	Novartis. 2012-000533-39 - A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab (CAIN457A2302E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000533-39.	Andere Vergleichstherapie
(27)	Novartis. 2012-004019-29 - A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, adaptive doseranging study to evaluate the efficacy and safety of AIN457 in patients with relapsing multiple sclerosis (CAIN457B2203). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004019-29.	Andere Population
(28)	Novartis. 2011-006057-28 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2308). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006057-28.	Andere Vergleichstherapie
(29)	Novartis. 2010-022228-66 - A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2303). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.07.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022228-66.	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(30)	Novartis. 2011-000767-27 - A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen (CAIN457A2304). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000767-27.	Andere Vergleichstherapie
(31)	Novartis. 2012-005412-25 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to 132 Weeks in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis (CAIN457A2312). 2013 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005412-25.	Andere Population
(32)	Novartis. 2012-002760-27 - A four year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis (CAIN457F2309E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.05.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002760-27.	Andere Population
(33)	Novartis. 2011-000276-34 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (CAIN457F2306). 2016 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000276-34.	Andere Population
(34)	Novartis. 2013-001090-24 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2314). 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.01.2014; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001090-24.	Andere Population
(35)	Herlev and Gentofte Hospital. 2015-004494-33 - Anti-IL-17, a possible new treatment for contact dermatitis? : 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.01.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004494-33.	Andere Population
(36)	Novartis. 2009-017234-51 - A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2211E1). 2010 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2010; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2009-017234-51.	
(37)	Novartis. 2012-005413-40 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, study to demonstrate the efficacy at 16 weeks of secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to assess safety, tolerability and longterm efficacy up to 132 weeks in subjects with moderate to severe nail psoriasis (CAIN457A2313). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005413-40.	Andere Population
(38)	Novartis. 2012-002609-22 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 11.10.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002609-22.	Andere Vergleichstherapie
(39)	Novartis. 2014-001974-32 - A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response ≥75 to PASI<90) after 16 weeks under the standard dose of secukinumab (CAIN457ADE04). 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.04.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001974-32.	Andere Vergleichstherapie
(40)	Novartis. 2013-003086-34 - A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - amended with an optional extension treatment period of up to a total of 148 weeks (CAIN457A3301). 2013 [Zuletzt aktualisiert 27.12.2013; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003086-34.	Andere Population
(41)	Novartis. 2012-000985-39 - A multicenter, double-blind and open label, 2 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen (CAIN457A2304E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000985-39.	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(42)	Novartis. 2013-002266-40 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) (CAIN457ADE02). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002266-40.	Andere Vergleichstherapie
(43)	Novartis. 2010-021239-15 - Estudio multicentrico, abierto para evaluar el uso clinico a largo plazo del tratamiento con AIN457 en pacientes que finalicen los ensayos clinicos en los que se investiga AIN457 para el tratamiento de la uveitis no infecciosa intermedia, posterior o panuveitis (Estudio SUPPORT) (CAIN457C2399). 2011 [Zuletzt aktualisiert 28.03.2011; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021239-15.	Andere Population
(44)	Novartis. 2011-006058-94 - A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety, tolerability and usability up to 5 years in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to anti-TNFalpha agents (CAIN457F2311). 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.05.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006058-94.	Andere Population
(45)	Novartis. 2013-000944-25 - A three year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in subjects with active rheumatoid arthritis (CAIN457F2302E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 10.06.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000944-25.	Andere Population
(46)	Novartis. 2011-001220-38 - A multicenter, 12 week, randomized, double-blind, placebo-controlled biomarker study of secukinumab (AIN457) in rheumatoid arthritis patients followed by an open label extension (CAIN457F2208). 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.07.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001220-38.	Andere Population
(47)	Novartis. 2014-002212-16 - Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase (CAIN457ADE03). 2015 [Zuletzt aktualisiert 22.01.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2014-002212-16.	
(48)	Novartis. 2011-000102-21 - A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the safety, tolerability and long term efficacy up to 1 year in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to anti-TNFalpha agents (CAIN457F2309). 2011 [Zuletzt aktualisiert 20.10.2011; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000102-21.	Andere Population
(49)	University of Liverpool. 2015-004502-42 - SATURN: An exploration of the dynamic interaction between IL-17, IL-17 inhibition with (secukinumab) and neutrophils in psoriatic arthritis in vitro and ex vivo with exploratory study on the potential role of Vitamin D. 2016 [Zuletzt aktualisiert 03.03.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004502-42.	Andere Population
(50)	Novartis. 2011-001629-25 - An open label extension study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of AIN457 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CAIN457B2201E1). 2017 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2017; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001629-25.	Andere Population
(51)	Novartis. 2011-000275-13 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the safety, tolerability and long term efficacy up to 2 years in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to anti-TNFalpha agents (CAIN457F2302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 10.06.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000275-13.	Andere Population
(52)	Novartis. 2010-024529-18 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2305). 2016 [Zuletzt aktualisiert 09.07.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024529-18.	Andere Population
(53)	Novartis. 2010-024516-34 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy, safety and tolerability of secukinumab at 12 weeks administered with an i.v. or s.c. loading regimen compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate (CAIN457F2206). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024516-34.	Andere Population
(54)	Novartis. 2011-003117-41 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multiple dose study to evaluate the	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	safety, tolerability, and efficacy of intravenous administration of secukinumab (AIN457) in patients with asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists (CAIN457D2204). 2016 [Zuletzt aktualisiert 29.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003117-41.	
(55)	Novartis. 2013-005575-41 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) with and without a subcutaneous loading regimen to assess efficacy, safety, and tolerability up to 2 years in patients with active ankylosing spondylitis (CAIN457F2320). 2015 [Zuletzt aktualisiert 28.07.2015; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005575-41.	Andere Population
(56)	Novartis. 2010-019395-73 - A 2-week single-blind, randomized, 3-arm proof of concept study of the effects of AIN457 (anti-IL17 antibody), ACZ885 (canakinumab, anti-IL1b antibody), or corticosteroids in patients with polymyalgia rheumatica, followed by an open label phase to assess safety and long term efficacy. 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019395-73.	Andere Population
(57)	Novartis. 2009-015509-38 - A 34-week extension to a 28-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study to assess AIN457 versus placebo in inducing and maintaining uveitis suppression in adults with active, noninfectious, intermediate, posterior, or panuveitis requiring immunosuppression (INSURE Study) (CAIN457C2302E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015509-38.	Andere Population
(58)	Novartis. 2011-001243-67 - An open-label proof-of-concept study with a double-masked, dose-ranging component to assess the effects of AIN457 in patients with noninfectious uveitis (CAIN457A2208). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001243-67.	Andere Population
(59)	Academic Medical Center Amsterdam. 2013-002709-79 - Mechanism of action study of anti-IL17 treatment in spondyloarthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling. 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.02.2014; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002709-79.	Andere Population
(60)	Novartis. 2008-002854-39 - A double blind, placebo controlled, parallel group study with an open label reference	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	arm to assess the effects of intravenously administered AIN457 on ozone induced neutrophilia compared to placebo and oral corticosteroid in healthy volunteers (CAIN457A2104). 2009 [Zuletzt aktualisiert 24.11.2009; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002854-39.	
(61)	Novartis. 2009-011237-27 - A 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçet's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (SHIELD Study) (CAIN457C2303). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011237-27.	Andere Population
(62)	Novartis. 2009-015508-24 - A 38-week extension to a 24-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, doseranging phase III study of AIN457 versus placebo for maintaining uveitis suppression when reducing systemic immunosuppression in patients with quiescent, non-infectious intermediate, posterior or panuveitis (ENDURE Study) (CAIN457C2301E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015508-24.	Andere Population
(63)	Novartis. 2009-014835-19 - A 24-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study of AIN457 versus placebo for maintaining uveitis suppression when reducing systemic immunosuppression in patients with quiescent, non-infectious intermediate, posterior or panuveitis (ENDURE Study) (CAIN457C2301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014835-19.	Andere Population
(64)	Novartis. 2008-007525-39 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2211). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007525-39.	Andere Vergleichstherapie
(65)	Novartis. 2009-013901-33 - A 38-week extension to a 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçet's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (SHIELD Study) (CAIN457C2303E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2009-013901-33.	
(66)	Novartis. 2009-011000-34 - A 16-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-finding study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous AIN457 followed by an extension phase up to a total of 60 weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite stable treatment with methotrexate (CAIN457F2201). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011000-34.	Andere Population
(67)	Novartis. 2009-011621-14 - A 52-week open label extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti IL-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe Crohn's disease (CAIN457A2202E1). 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011621-14.	Andere Population
(68)	Novartis. 2009-014834-22 - A 28-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study to assess AIN457 versus placebo in inducing and maintaining uveitis suppression in adults with active, non-infectious, intermediate, posterior or panuveitis requiring immunosuppression (INSURE Study) (CAIN457C2302). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014834-22.	Andere Population
(69)	Novartis. 2009-011591-30 - An open-label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis (CAIN457A2209E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 05.12.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011591-30.	Andere Population
(70)	Novartis. 2009-011626-34 - A randomized, multi-center, double-blind, proof-of-concept study to assess the effect of multiple infusions of AIN457 (10 mg/kg) versus placebo on disease activity as measured by MRI scans over a 24 week period in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CAIN457B2201). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011626-34.	Andere Population
(71)	Novartis. 2009-016807-42 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2220). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016807-42.	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(72)	Novartis. 2009-011622-34 - An open label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with psoriatic arthritis (CAIN457A2206E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 07.11.2012; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011622-34.	Andere Population
(73)	Novartis. 2008-002628-27 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis (CAIN457A2206). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002628-27.	Andere Population
(74)	Novartis. 2008-002631-33 - Randomized, placebo controlled, double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis (CAIN457A2209). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002631-33.	Andere Population
(75)	Novartis. 2008-008359-40 - A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group proof-of-concept study to assess the efficacy, safety and tolerability of two single i.v. infusions of AIN457 10 mg/kg (anti IL-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe active Crohn's disease (CAIN457A2202). 2016 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2016; abgerufen am 13.12.2016]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008359-40.	Andere Population

PharmNet.Bund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. 2008-002628-27 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis (CAIN457A2206). 2011 [Zuletzt aktualisiert 25.05.2011; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(2)	Novartis. 2008-002631-33 - Randomized, placebo controlled, double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis (CAIN457A2209). 2011 [Zuletzt aktualisiert 12.05.2011; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(3)	Novartis. 2008-002854-39 - A double blind, placebo controlled, parallel group study with an open label reference	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	arm to assess the effects of intravenously administered AIN457 on ozone induced neutrophilia compared to placebo and oral corticosteroid in healthy volunteers (CAIN457A2104). 2009 [Zuletzt aktualisiert 24.11.2009; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(4)	Novartis. 2008-007525-39 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2211). 2010 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2010; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(5)	Novartis. 2008-008359-40 - A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group proof-of-concept study to assess the efficacy, safety and tolerability of two single i.v. infusions of AIN457 10 mg/kg (anti IL-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe active Crohn's disease (CAIN457A2202). 2010 [Zuletzt aktualisiert 31.08.2010; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(6)	Novartis. 2009-011000-34 - A 16-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-finding study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous AIN457 followed by an extension phase up to a total of 60 weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite stable treatment with methotrexate (CAIN457F2201). 2011 [Zuletzt aktualisiert 04.03.2011; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(7)	Novartis. 2009-011237-27 - A 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçet's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (SHIELD Study) (CAIN457C2303). 2010 [Zuletzt aktualisiert 28.07.2010; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(8)	Novartis. 2009-011591-30 - An open-label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis (CAIN457A2209E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 05.12.2012; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(9)	Novartis. 2009-011621-14 - A 52-week open label extension	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti IL-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe Crohn's disease (CAIN457A2202E1). 2010 [Zuletzt aktualisiert 12.05.2010; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(10)	Novartis. 2009-011622-34 - An open label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with psoriatic arthritis (CAIN457A2206E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 16.05.2012; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(11)	Novartis. 2009-013901-33 - A 38-week extension to a 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçet's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (SHIELD Study) (CAIN457C2303E1). 2010 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2010; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(12)	Novartis. 2009-014834-22 - A 28-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study to assess AIN457 versus placebo in inducing and maintaining uveitis suppression in adults with active, non-infectious, intermediate, posterior or panuveitis requiring immunosuppression (INSURE Study) (CAIN457C2302). 2010 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2010; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(13)	Novartis. 2009-014835-19 - A 24-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study of AIN457 versus placebo for maintaining uveitis suppression when reducing systemic immunosuppression in patients with quiescent, non-infectious intermediate, posterior or panuveitis (ENDURE Study) (CAIN457C2301). 2011 [Zuletzt aktualisiert 28.03.2011; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(14)	Novartis. 2009-015508-24 - A 38-week extension to a 24-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study of AIN457 versus placebo for maintaining uveitis suppression when reducing systemic immunosuppression in patients with quiescent, non-infectious intermediate, posterior or panuveitis (ENDURE Study) (CAIN457C2301E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 28.03.2011; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(15)	Novartis. 2009-015509-38 - A 34-week extension to a 28-	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study to assess AIN457 versus placebo in inducing and maintaining uveitis suppression in adults with active, noninfectious, intermediate, posterior, or panuveitis requiring immunosuppression (INSURE Study) (CAIN457C2302E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2011; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(16)	Novartis. 2009-017234-51 - A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2211E1). 2010 [Zuletzt aktualisiert 20.05.2010; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(17)	Novartis. 2010-019395-73 - A 2-week single-blind, randomized, 3-arm proof of concept study of the effects of AIN457 (anti-IL17 antibody), ACZ885 (canakinumab, anti-IL1b antibody), or corticosteroids in patients with polymyalgia rheumatica, followed by an open label phase to assess safety and long term efficacy. 2013 [Zuletzt aktualisiert 29.01.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(18)	Novartis. 2010-022228-66 - A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2303). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(19)	Novartis. 2010-024529-18 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2305). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(20)	Novartis. 2011-000102-21 - A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the safety, tolerability and long term efficacy up to 1 year in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to anti-TNFalpha agents (CAIN457F2309). 2015 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(21)	Novartis. 2011-000276-34 - A randomized, double-blind,	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (CAIN457F2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.01.2014; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(22)	Novartis. 2011-000767-27 - A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen (CAIN457A2304). 2013 [Zuletzt aktualisiert 08.04.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(23)	Novartis. 2011-001220-38 - A multicenter, 12 week, randomized, double-blind, placebo-controlled biomarker study of secukinumab (AIN457) in rheumatoid arthritis patients followed by an open label extension (CAIN457F2208). 2013 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(24)	Novartis. 2011-001243-67 - An open-label proof-of-concept study with a double-masked, dose-ranging component to assess the effects of AIN457 in patients with noninfectious uveitis (CAIN457A2208). 2013 [Zuletzt aktualisiert 12.09.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(25)	Novartis. 2011-002510-36 - A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab (CAIN457A2307). 2013 [Zuletzt aktualisiert 28.01.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(26)	Novartis. 2011-003117-41 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous administration of secukinumab (AIN457) in patients with asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists (CAIN457D2204). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.01.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(27)	Novartis. 2011-006057-28 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2308). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2012; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(28)	Novartis. 2011-006058-94 - A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety, tolerability and usability up to 5 years in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to anti-TNFalpha agents (CAIN457F2311). 2015 [Zuletzt aktualisiert 11.05.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(29)	Novartis. 2012-000046-35 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2310). 2012 [Zuletzt aktualisiert 20.12.2012; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(30)	Novartis. 2012-000533-39 - A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab (CAIN457A2302E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(31)	Novartis. 2012-000985-39 - A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaquetype psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen (CAIN457A2304E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(32)	Novartis. 2012-002609-22 - A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis (CAIN457A2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 11.10.2012; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(33)	Novartis. 2012-002760-27 - A four year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis (CAIN457F2309E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.05.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(34)	Novartis. 2012-004019-29 - A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, adaptive dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of AIN457 in patients with relapsing multiple sclerosis (CAIN457B2203). 2014 [Zuletzt aktualisiert 22.01.2014; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(35)	Novartis. 2012-004439-22 - A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis (CAIN457F2312). 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.03.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(36)	Novartis. 2012-005413-40 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to demonstrate the efficacy at 16 weeks of secukinumab150 and 300 mg s.c. and to assess safety, tolerability and longtermefficacy up to 132 weeks in subjects with moderate tosevere nail psoriasis (CAIN457A2313). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(37)	Novartis. 2013-001089-40 - An extension study to evaluate the sustainability of clinical benefits, safety and tolerability of secukinumab in patients with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2305E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.11.2013; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(38)	Novartis. 2013-001090-24 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Ankylosing Spondylitis (CAIN457F2314). 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.01.2014; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(39)	Novartis. 2013-002266-40 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) (CAIN457ADE02). 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(40)	Novartis. 2013-003086-34 - A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - amended with an optional extension treatment period of up to a total of 148 weeks (CAIN457A3301). 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.10.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(41)	Novartis. 2013-003434-32 - A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) (CAIN457A2317). 2015 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(42)	Novartis. 2014-001974-32 - A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response >=75 to PASI<90) after 16 weeks under the standard dose of secukinumab (CAIN457ADE04). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.09.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(43)	Novartis. 2014-002212-16 - Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase (CAIN457ADE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.07.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(44)	Novartis. 2014-003849-10 - A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) (CAIN457F2336). 2015	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 17.04.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	
(45)	Universitaetsklinikum Erlangen. 2014-004798-17 - Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) Untersuchung zu entzündlichen und strukturellen Gelenkschäden bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasisarthritis behandelt mit Secukinumab: Eine Phase 2, einarmige, Mechanismus Studie an einem einzelnem Zentrum (Psoriasis-Arthritis & Knochen Programm) (CAIN457F2301T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 26.05.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(46)	Novartis. 2014-005339-15 - Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. (CAIN457A3302). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.07.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(47)	Novartis. 2014-005663-32 - 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 (CAIN457A2310). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.12.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(48)	Novartis. 2015-000050-38 - A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) (CAIN457F2342). 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(49)	Technische Universitaet Muenchen. 2015-000762-65 - Single-arm study to assess a potential effect of anti-IL-17 (Secukinumab) in the treatment of pyoderma gangrenosum (CAIN457ADE01T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.07.2015; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	pruefungen/index.htm.	
(50)	Novartis. 2015-001106-33 - A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of secukinumab to evaluate the safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis (CAIN457H2315). 2016 [Zuletzt aktualisiert 01.02.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(51)	Novartis. 2015-002394-38 - A 52-week, multicenter study to assess the time course of response to secukinumab on joint inflammation using Power Doppler ultrasonography in patients with active psoriatic arthritis (CAIN457F2354). 2016 [Zuletzt aktualisiert 18.10.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(52)	University Hospital Schleswig-Holstein. 2015-002588-40 - Exploratory Evaluation of Biomarkers associated with Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients (CAIN457ADE02T). 2016 [Zuletzt aktualisiert 31.05.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Anderer Studientyp
(53)	Novartis. 2015-003701-42 - An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy (CAIN457A3401). 2016 [Zuletzt aktualisiert 18.02.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Anderer Studientyp
(54)	Novartis. 2015-004575-74 - A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Secukinumab (AIN457) to examine the clinical efficacy and the NSAID-sparing effect of Secukinumab over 16 weeks in patients with ankylosing spondylitis (ASTRUM) (CAIN457FDE03). 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.03.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Population
(55)	Novartis. 2015-005170-38 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumAb injections with 2 mL pre-fiLLed syringes (300 mg) in adUlt subjects with moderate to seveRE plaque psoriasis - ALLURE (CAIN457A2323). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	Andere Vergleichstherapie
(56)	Novartis. 2016-000972-91 - A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy in the treatment of enthesitis at the Achilles tendon up to 1 year in adult patients with active Psoriatic Arthritis (PsA) and axial	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) (CAIN457F3301). 2016 [Zuletzt aktualisiert 05.07.2016; abgerufen am 07.12.2016]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik der PRIME-Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Fumaderm basierend auf der PASI 75 Response zu Woche 24 bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis **Statistische Nullhypothesen:** Es besteht kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der Wahrscheinlichkeit (Odds) eine PASI 75 Response zu Woche 24 zu erreichen **Getestete Hypothesen:** H_0: Bezogen auf die PASI 75 Response zu Woche 24 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern ; H_0: $(p_1 / (1- p_1)) / (p_0 / (1- p_0)) = 1$ H_A: Bezogen auf die PASI 75 Response zu Woche 24 besteht ein Unterschied zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern; H_A: $(p_1 / (1- p_1)) / (p_0 / (1- p_0)) \neq 1$
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert; Zuteilungsverhältnis 1:1 **Verblindung:** offenes Studiendesign, Verblindung des Endpunkterhebers für PASI und NAPSI **Studienhorizont:** 2 Studienphasen • Screening (1-4 Wochen) • Behandlungsphase (Woche 5-28) **Design:** aktiv-kontrolliert, zweiarmig, parallel **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** IIIb
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1: • Patienten mit hämatologischen Laborergebnissen >1x ULN oder >1x LLN können eingeschlossen werden, wenn die Abweichung vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft wird • Auf Basis einer Empfehlung in deutschen Leitlinien wurde eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten, die u.a. an einer Proteinurie leiden, als Grund für eine Reduktion der Dosis festgelegt • Pathologische Veränderungen der Blutwerte werden in den Laborergebnissen des Zentrallabors mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„++“ markiert und die Entscheidung, ob eine Veränderung als pathologisch erachtet wird, obliegt dem Prüfarzt • Auf Basis einer Empfehlung in deutschen Leitlinien wurde dargelegt, dass Eosinophilie verursacht durch eine Behandlung mit Fumaderm vorübergehend ist und zwischen Woche 4 und 10 auftritt. Patienten mit Eosinophilie können die Studie fortsetzen, auch wenn sie im Zentrallabor mit „++“ markiert wurden, wenn sich die Eosinophilie als vorübergehend herausstellt und der Nutzen das Risiko für den Patienten bei Fortsetzung der Behandlung überwiegt. Die Entscheidung wird im Ermessen des Prüfarztes getroffen. • Anzeichen und Symptome einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie wurden als Beispiel für UEs hinzugefügt, welche nach Erachten des Prüfarztes/qualifizierter Mitarbeiter den Patienten dazu veranlassen können, die Studie abzubrechen. • Fotografie wurde als optionale Möglichkeit eingeführt. Die Anwendung bedarf einer zusätzlichen Zustimmung des betroffenen Patienten. • Die Ausgabe von Fumaderm®-Tabletten wurde im Visitenschema ergänzt <u>Amendment 2:</u> • Zur Interaktion mit HTA-Institutionen und Kostenträgern wird ein regulatorischer Überblick als Interimsanalyse auf Basis der bisher verfügbaren Daten im ersten Quartal 2016 eingeführt. Die Ergebnisse werden durch einen unabhängigen Statistiker analysiert und werden nur einer vordefinierten, regulierten Gruppe bestehend aus Novartis-Mitarbeitern zur Interaktion mit HTA-Institutionen und Kostenträgern zugänglich gemacht. Die verantwortlichen Personen für die klinische Studie, die Prüfer, das weitere Personal und die Patienten werden die Ergebnisse des regulatorischen Überblicks nicht einsehen können, bis die Studiendatenbank vollständig erfasst wurde und das „blinded data review meeting“ erfolgt ist. • Patienten mit Serumkreatinin >1x ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		können eingeschlossen werden, wenn die Abweichung vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft wird • Patienten, die mit Fumaderm behandelt werden und einen Serumkreatinin-Wert >1x ULN entwickeln, können die Studie fortsetzen, wenn die Abweichung vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft wird • Es wurde ein neues Einschlusskriterium definiert: Patienten, für die Fumaderm als patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumaderm, Ciclosporin, Methotrexat und Phototherapie (Balneophototherapie, PUVA, NB-UVB) durch den Prüfarzt bestätigt wird • Die Bestätigung, dass für den Patienten, Fumaderm als patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumaderm, Ciclosporin, Methotrexat und Phototherapie (Balneophototherapie, PUVA, NB-UVB) vom Prüfarzt empfohlen wird, wird als Teil der Baseline Charakteristika festgehalten. Falls benötigt, kann die Bestätigung retrospektiv eingeholt werden. • Die Kriterien zum Studienabbruch wurden ergänzt aufgrund von Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie • Die Untersuchung auf Anzeichen und Symptome einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie wurden zum Untersuchungsplan und der Beurteilung hinzugefügt • Fehler im Beurteilungsplan sowie in den Beurteilungen wurden behoben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Fähigkeit, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und das Procedere zu verstehen sowie sich an die Anforderungen der Studie halten zu können • Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten • Frauen und Männer ≥ 18 Jahre • Diagnose einer chronischen Plaque-Psoriasis mindestens 6 Monate vor Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die Kandidaten für eine systemische Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung sind (PASI-Score > 10, betroffene Körperoberfläche (BSA) ≥ 10% sowie einem DLQI > 10) • Patienten, für die eine topische Psoriasis Behandlung nicht länger ausreichend ist (Unzureichende Wirkung, Intoleranz oder Kontraindikationen einer topischen Psoriasis-Behandlung müssen in der medizinischen Vergangenheit des Patienten dokumentiert sein, durch den Patienten berichtet werden oder beim Screening erfasst werden) • Patienten, für welche im Ermessen des Prüfarztes zu erwarten ist, dass Fumaderm die patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumaderm, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ist **Ausschlusskriterien:** • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque-Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis • Vorherige Einnahme von Biologika, welche IL-17A- oder IL-17RA-Rezeptor-Modulatoren als Target haben • Vorherige Einnahme von Fumaderm oder anderen Fumarsäurepräparaten • Laufende Behandlung mit anderen verbotenen Psoriasis- und Nicht-Psoriasis-Therapien. Auswaschphasen müssen eingehalten werden. Alle anderen vorherigen, begleitenden Nicht-Psoriasis-Behandlungen müssen mindestens 4 Wochen vor Randomisierung mit stabiler Dosierung angewendet werden • Geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Studie • Therapie mit einem anderen Studienpräparat innerhalb der ersten 4 Wochen nach Studienbeginn oder während einer Zeitspanne von 5 Halbwertszeiten des Studienpräparats • Bekannte Allergien auf Secukinumab und/oder anderen Bestandteilen von Secukinumab • Patienten mit einer Latexallergie • Bekannte Allergie auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fumarsäurepräparate oder andere Komponenten von Fumaderm INITIAL/Fumaderm (Croscarmellose-Natrium, Talk, Magnesiumstearat, Farbstoffe E171 und E132, Methacrylicsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Methacrylicsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Macrogol 6000, Simeticon, Povidon, Citronensäuretriethylester, Mikrokristalline Cellulose, hochzerstreutes Siliciumdioxid) • Historie einer bestehenden, chronischen oder rezidivierenden Infektionskrankheit oder einem Befall durch Atemwegserkrankungen und/oder Harnwegsinfektionen oder einer aktiven Tuberkulose zum Screening-Zeitpunkt bestätigt durch einen positiven QuantiFERON TB-Gold-Test. Patienten mit positivem oder intermediären QuantiFERON TB-Gold-Test können an der Studie teilnehmen, wenn eine Tuberkulose-Behandlung 12 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen ist und keine aktive Tuberkulose nachweisbar ist. Wenn eine latente Tuberkulose nachweisbar ist, muss die Behandlung vor der Randomisierung entsprechend der länderspezifischen Leitlinien initiiert und beibehalten werden für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung • Vorherige Medikation aufgrund von HIV; Hepatitis B oder C vor Randomisierung • Patienten mit Morbus Crohn • Patienten mit einer schwereren Leberkrankheit • Patienten mit einer schwereren gastrointestinalen Krankheit einschließlich ventrikulärer und duodenaler Geschwüre • Patienten mit schwereren Nierenerkrankungen oder einem Serumkreatininwert > 1x ULN. Patienten mit einem Serumkreatininwert > 1x ULN können an der Studie teilnehmen, falls die abweichenden Laborwerte vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft werden. • Patienten mit bekannter hämatologischer Krankheit oder bei einen hämatologischen Laborwert >1x ULN oder <1x LLN zum Zeitpunkt des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screenings bei einem der folgenden Werte: Erythrocytenanzahl, Leukozytenanzahl, Lymphozytenanzahl, Monozyten, Neutrophile, Basophile, Eosinophile, Thrombozyten, Hämoglobin. Patienten mit einem Hämoglobinwert von >1x ULN oder <1x LLN können an der Studie teilnehmen, wenn die abweichenden Laborwerte vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft werden. • Schwangerschaft und Stillzeit • Gebärfähige Frauen ohne wirksame Verhütungsmethoden (während der Studie und 16 Wochen nach Therapieende) • Grunderkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes zur Immunschwäche des Patienten führen oder eine immunmodulatorische Therapie erfordern • Malignität eines Organsystems (behandelt oder unbehandelt), unabhängig davon ob es in den letzten 5 Jahren Anzeichen für einen Rückfall oder neue Metastasen gegeben hat • Signifikante medizinische Probleme, u.a. unkontrollierter Blutdruck, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Bestehende oder kürzlich manifestierte demyelinisierende Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems • Medizinische oder psychiatrische Störung, welche nach Meinung des Prüfarztes zu Protokollverletzungen führen würde • Bestehende schwere, progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass der Patient für die Studie ungeeignet ist • Unfähigkeit und fehlende Bereitschaft sich wiederholten Venenpunkturen zu unterziehen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Durchführung in 33 Studienzentren in Deutschland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Secukinumab 300mg** Secukinumab 300mg zu W0,1,2,3 und ab W4 Q4W, je 2s.c.-Inj. Je 150mg **Fumaderm** Fumaderm INITIAL W0, je 1 Tablette abends Fumaderm INITIAL W1, je 1 Tablette morgens und abends

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fumaderm INITIAL W2, je 1 Tablette morgens, mittags und abends bis eine 40er-Tabletten-Packung verbraucht ist W2-3, ab dem Tag, an dem die Fumaderm INITAL 40er-Packung verbraucht wurde und in Woche 3 jeweils 1 Tablette abends. Fumaderm W4, je 1 Tablette morgens und abends Fumaderm W5, je 1 Tablette morgens, mittags und abends Fumaderm W6, je 1 Tablette morgens und mittags, 2 Tabletten abends Fumaderm W7, 2 Tabletten morgens, 1 Tablette mittags und 2 Tabletten abends Fumaderm W8-24, je 2 Tabletten morgens, mittags und abends
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumaderm im Hinblick auf: • Anteil PASI 75 Responder zu Woche 24 **Sekundäre Zielkriterien:** • Untersuchung zur Wirksamkeit von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf PASI und PASI-Responderraten in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24 • Untersuchung zur Wirksamkeit von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm hinsichtlich BSA in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24 • Untersuchung zur Wirksamkeit von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm hinsichtlich IGA mod. 2011 und IGA mod. 2011 0/1-Response in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24 • Untersuchung zur Auswirkungen von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf DLQI und DLQI 0/1-Response in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24 • Untersuchung zur Auswirkungen von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf SF-36-Response in den Wochen 4,16 und 24 • Untersuchung zur Auswirkungen von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf NAPSI-Response in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn,	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primärer Endpunkt: PASI 75 Response zu Woche 24 • Erreichte PASI 75 Responderrate zu Woche 24 für Secukinumab: 85 % • Erreichte PASI 75 Responderrate zu Woche 24 für Fumarsäureester: 60 % Demnach wären 75 Patienten pro Behandlungsarm erforderlich, um eine Teststärke von 90 % und α = 0,05 zu erreichen. Um jedoch Unsicherheiten in den Annahmen sowie Studienabbrüche und Protokollverletzungen zu korrigieren, wurden insgesamt 200 Patienten (100 Patienten pro Arm) randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch** • Der Patient kann jederzeit die Teilnahme an der Studie abbrechen • Einschätzung des Prüfarztes, dass eine Fortführung der Behandlung einen Nachteil für den Gesundheitszustand des Patienten ergäbe Die Studie muss unterbrochen werden bei Eintritt eines der folgenden UE: • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, weisen eine Leukopenie (Leukozytenanzahl <3000/µl) ODER einen starken Rückgang der Leukozyten im Vergleich zu Baseline auf • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, weisen eine Lymphopenie auf (Lymphozytenanzahl <500/µl) • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, erfahren einen Lymphozytenrückgang auf <700/µl über einen Zeitraum von 2-4 Wochen trotz Verminderung der Dosierung. Alternative Ursachen sollten vorher ausgeschlossen worden sein. • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, erfahren pathologische Veränderungen des Blutbilds, welche nicht Leukozyten oder Lymphozyten betreffen. • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, erfahren einen Anstieg des

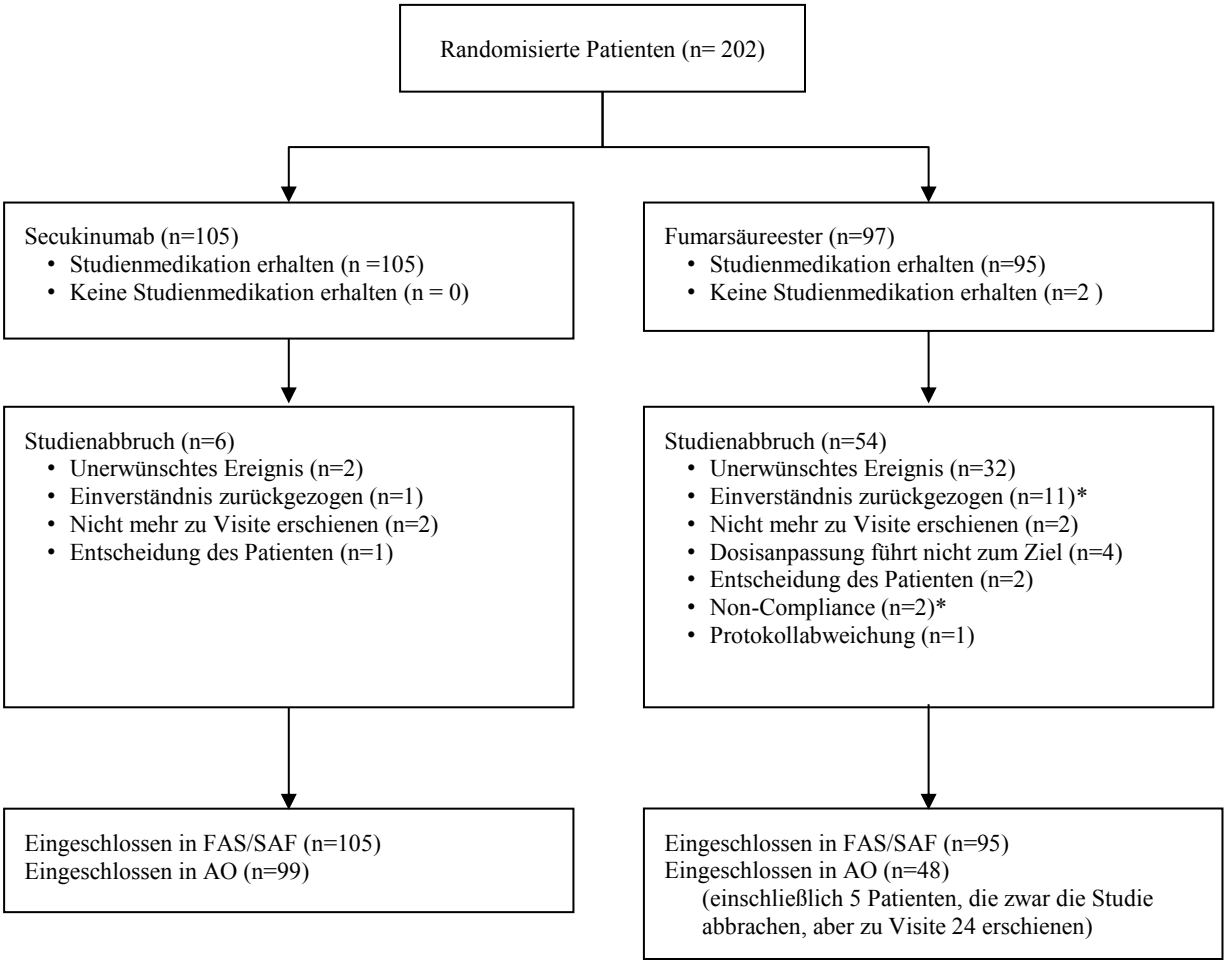
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Serumkreatinins > 1x ULN, welcher vom Prüfarzt als bedenklich eingestuft wird • Patienten mit neurologischen, kognitiven oder psychiatrischen Symptomen, bei denen eine progressive multifokale Leukenzephalopathie vermutet wird • UE, die unter der Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machen (Ermessen des Prüfarztes) Des Weiteren muss die Studie in den folgenden Fällen unterbrochen werden: • Jegliche Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen des Prüfarztes) • Schwangerschaft • Behandlung mit verbotenen Behandlungsmethoden Die Studie kann unterbrochen werden nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung, wenn • Die optionale Dosisanpassung bei Patienten, die mit Fumaderm behandelt wurden, nicht zu dem gewünschten Ziel führte • Das therapeutische Ziel von Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, nicht innerhalb von 16 Wochen erreicht wurde
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wird von einem validierten System erstellt, das automatisiert eine zufällige Zuweisung auf einen der beiden Behandlungsarme unter Berücksichtigung des vordefinierten Verhältnisses vornimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungsliste wurde in zufällig alternierenden Blöcken der Größe 4 bzw. 6 erzeugt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Bei der Randomisierungsvisite teilt der Prüfarzt den Patienten zur niedrigsten verfügbaren Randomisierungsnummer zu. Anschließend öffnet der Prüfarzt einen versiegelten Umschlag mit der dazugehörigen Behandlungszuweisung. Er behandelt den Patienten entsprechend der auf der Karte notierten Behandlung Aufnahme in die Studie bei der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierungsvisite durch den Prüfarzt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsnummer wird durch das folgende Vorgehen generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unverzerrt ist und verdeckt für Patienten und Prüfarzt bleibt. Eine Randomisierungsliste wird durch ein validiertes System erstellt, das die zufällige Zuteilung auf die Behandlungsarme zu Randomisierungsnummern in einem bestimmten Verhältnis automatisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindung für PASI und NAPSI, alle weiteren Endpunkte wurden nicht verblindet erhoben Die Verblindung des Endpunkterhebers zu PASI und NAPSI wurde anhand der folgenden Kriterien für die gesamte Studienlaufzeit sichergestellt: • Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF werden streng vertraulich behandelt bis zum Zeitpunkt der Entblindung und sind nicht zugänglich für den verblindeten Endpunkterheber • Der verblindete Endpunkterheber übernimmt keine weiteren Aufgaben im Rahmen der Studie außer der Dokumentation der Wirksamkeitsparameter • Patienten und verblindete Endpunkterheber werden sowohl während der Bewertungen als auch zu jeder anderen Zeit angehalten nicht über die Studie zu sprechen, insbesondere nicht über die Applikation der Studienmedikation • Der verblindete Endpunkterheber und alle beteiligten Personen werden angehalten nicht über die Studie oder Patienten zu sprechen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend ist, außer es handelt sich um administrative Themen. Insbesondere Themen zur Sicherheit, Wirksamkeit oder Behandlungsverteilung sollen nicht mit dem verblindeten Endpunkterheber besprochen werden Eine Verblindung der Patienten und des Prüfarztes war aufgrund der verschiedenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Applikationswege, der unterschiedlichen Anwendungs-Häufigkeit sowie der individuellen Dosistitration für Fumaderm nicht möglich.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Bewertung der Wirksamkeits-Endpunkte wurde das Full Analysis Set, für sicherheitsbezogene Variablen das Safety Set und für die Baselinecharakteristika das Randomized Set zugrunde gelegt. **Analyse des primären Endpunkts** Zur Analyse des primären Endpunkts wurde ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell mit den festen Effekten Behandlung und Studienzentrum, adjustiert auf den PASI Score bei Studienbeginn, verwendet. Für die geschätzten Odds Ratios wurden neben den zweiseitigen p-Werten korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Die primäre Analyse erfolgte für das FAS. **Weitere Analysen des primären Endpunkts** Zusätzlich wurde das primäre Zielkriterium im Hinblick auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mittels Chi-Quadrat Homogenitätstest verglichen. Für die Darstellung wurden das Relative Risiko und die Absolute Risikodifferenz berechnet und neben den zweiseitigen p-Werten korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Für die Zeit bis zum Ersteintritt des primären Endpunkts wurden Kaplan-Meier Schätzer sowie HR basierend auf Cox-Regressionen mit den Faktoren Behandlung, Wert der Variablen des zu Grunde liegenden intervallskalierten Scores des jeweils betrachteten Endpunkts zu Studienbeginn und Studienzentrum berechnet. **Analysen zu sekundären Endpunkten** Alle binären sekundären Endpunkte wurden analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Zusätzlich wurde für stetige Endpunkte die (adjustierte) Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall mit p-Wert berechnet. Ergänzend werden der Wert der Variablen zu Studienbeginn und die zugehörige Standardabweichung für jeden Behandlungsarm angegeben. In das

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zugrundeliegende ANCOVA-Modell wurden die Faktoren Behandlungsarm und Studienzentrum und der Kovariate Wert der Variable zu Studienbeginn aufgenommen. Entsprechend der IQWiG-Methoden wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus für sekundäre Endpunkte vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Subgruppenmerkmale mit denselben statistischen Analysemethoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien durchgeführt unter Hinzunahme eines Interaktionsterms Subgruppe*Behandlung: • Geschlecht • Alter • Krankheitsschwere • Studienzentrum
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten Abbildung 1
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n=202 o Secukinumab: n=105 o Fumarsäureester: n=97 b) Gesamt: n=200 o Secukinumab: n=105 o Fumarsäureester: n=95 c) Gesamt: n=200 o Secukinumab: n=105 o Fumarsäureester: n=95
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2 Patienten haben die Studie nach Randomisierung abgebrochen und keine Studienmedikation erhalten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening Phase: 1-4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010. Quellen: Studienprotokoll PRIME-Studie		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*einschließlich eines Patienten, der keine Studienmedikation erhalten hat

Abbildung 24: Flussdiagramm der Patienten in der PRIME-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die PRIME-Studie (CAIN457ADE06)

Studie: PRIME-Studie (CAIN457ADE06)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CAIN347ADE06 (47)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Eine 24-Wochen, randomisierte, kontrollierte, mulitzentrische, offene Studie mit der verblindeten Erhebung der Wirksamkeit von subkutan verabreichtem Secukinumab verglichen mit Fumaderm® bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.
Alle Patienten wurden randomisiert einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A: Die Randomisierungsliste wird von einem validierten System erstellt, das automatisch eine zufällige Zuweisung auf einen der beiden Behandlungsarme unter Berücksichtigung des vordefinierten Verhältnisses vornimmt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A: Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet. Zuteilung des Patienten zur niedrigsten verfügbaren Randomisierungsnummer vor Öffnung der zugehörigen Behandlungszuweisung.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegeben Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform der Prüf- und Vergleichsmedikation und dem individuell differenzierten Dosierungsschema nach Fachinformation der Vergleichsbehandlung nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte PASI und NAPSI wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegeben Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform der Prüf- und Vergleichsmedikation und dem individuell differenzierten Dosierungsschema nach Fachinformation der Vergleichsbehandlung nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte PASI und NAPSI wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle a priori im Studienprotokoll definierten Analysen berichtet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der PRIME-Studie zeigt sich ein hoher Anteil an Patienten im Fumarsäureester-Arm, die die Studie vor Studienende abgebrochen haben. Diese selektiven vorzeitigen Studienabbrüche können eine systematische Verzerrung der Analyseergebnisse verursachen (Attrition Bias). Um die Belastbarkeit der Studienergebnisse der PRIME-Studie diesbezüglich zu überprüfen, wurde auf drei verschiedene Analysemethoden zurückgegriffen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2), um die beobachteten Effekte zu bewerten. In der Gesamtschau aller Ergebnisse können folglich belastbare Abschätzungen der Effekte zwischen den Studienarmen vorgenommen werden

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der zusammenfassenden Bewertung ist ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene zugunsten der Prüfmedikation Secukinumab unwahrscheinlich. Potenziell die Studienergebnisse verzerrende Aspekte sind zwar gegeben, stellen aber entweder keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung von Behandler und Patient) oder wirken sich eher zuungunsten der Prüfmedikation aus (hoher Studienabbruch unter Fumarsäureestern). Verschiedene Imputations- und Analysemethoden stellen die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf die verschiedenen Annahmen zu fehlenden Werten dar und zeigen eine hohe Belastbarkeit der Daten. Aufgrund der hohen methodischen Qualität der PRIME-Studie und der hohen Belastbarkeit der Ergebnisse ist somit von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt eine Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) als niedrig bewertet. Da von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt eine Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Des Weiteren wurde das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: PASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des PASI erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber:
1. Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich.
2. Der verblindete Endpunkterheber hat keine andere Verantwortung oder Tätigkeit innerhalb der Studie neben der Erhebung der Endpunkte.
3. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen die Studie betreffend Abstand zu nehmen.
4. An der Studie beteiligtes Personal des Studienzentrums, von Novartis und von Vendoren wurde angewiesen von jeglicher Besprechung von studienrelevanten Themen Abstand zu nehmen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend war, mit Ausnahme von administrativ zwingend nötigen terminlichen Absprachen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI wird als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte nicht vorliegen. Zudem waren die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome im Studienprotokoll a priori definiert.

Endpunkt: NAPSI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des NAPSI erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber:
1. Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich.
2. Der verblindete Endpunkterheber hat keine andere Verantwortung oder Tätigkeit innerhalb der Studie neben der Erhebung der Endpunkte.
3. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen die Studie betreffend Abstand zu nehmen.
4. An der Studie beteiligtes Personal des Studienzentrums, von Novartis und von Vendoren wurde angewiesen von jeglicher Besprechung von studienrelevanten Themen Abstand zu nehmen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend war, mit Ausnahme von administrativ zwingend nötigen terminlichen Absprachen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NAPSI wird als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte nicht vorliegen. Zudem waren die Kriterien für die in den NAPSI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome im Studienprotokoll a priori definiert.

Endpunkt: DLQI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

.

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der PRIME-Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des DLQI vor.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI wird insgesamt als hoch bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist und der Patient als Endpunkterheber nicht verblindet war.

Endpunkt: SF-36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

.

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der PRIME-Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des SF-36 vor.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 wird insgesamt als hoch bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist und der Patient als Endpunkterheber nicht verblindet war.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip war nicht erfüllt, da für diese Endpunkte fehlende Werte nicht imputiert wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip war nicht erfüllt, da für diese Endpunkte fehlende Werte nicht imputiert wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war.

Endpunkt: UE, die zum Studienabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führten, wird als niedrig eingestuft. Studienabbrüche sind irreversibel und können für jeden Patienten nur einmal auftreten. Informationen zum Studienabbruch aufgrund von UE als Endpunkt liegen somit für jeden Patienten vollständig vor. Somit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip erfüllt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip war nicht erfüllt, da für diese Endpunkte fehlende Werte nicht imputiert wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP wird als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: