

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Secukinumab (Cosentyx®)*

Novartis Pharma GmbH

**Modul 4 B**

*aktive PsA*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>18</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....   | 23        |
| 4.2 Methodik.....  | 37        |
| 4.2.1 Fragestellung.....   | 37        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....   | 42        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....   | 44        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....   | 44        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....  | 44        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....   | 45        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....  | 47        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....  | 48        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....  | 48        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....   | 50        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 50        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....  | 50        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....   | 80        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....   | 81        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....   | 82        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....  | 85        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 88        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 88        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 88        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....   | 88        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....   | 92        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 94        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....  | 95        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 96        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 97        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....   | 97        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....   | 112       |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....  | 113       |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....   | 113       |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT.....   | 116       |
| 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....  | 118       |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Lebensqualität - RCT.....   | 216 |
| 4.3.1.3.1.4 | Sicherheit und Verträglichkeit – RCT.....   | 247 |
| 4.3.1.3.1.5 | Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Haupt- und<br>Sensitivitätsanalyse – RCT.....              | 261 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....   | 268 |
| 4.3.1.3.2.1 | FACIT-Fatigue.....  | 288 |
| 4.3.1.3.2.2 | HAQ-DI.....   | 291 |
| 4.3.1.3.2.3 | Daktylitis.....   | 293 |
| 4.3.1.3.2.4 | PASI.....   | 295 |
| 4.3.1.3.2.5 | SJC / TJC.....  | 299 |
| 4.3.1.3.2.6 | ACR-Response.....   | 301 |
| 4.3.1.3.2.7 | WPAI-GH.....  | 303 |
| 4.3.1.3.2.8 | SF-36.....  | 306 |
| 4.3.1.3.2.9 | UE.....   | 322 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....   | 326 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....   | 326 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....                       | 326 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche.....                 | 326 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                       | 327 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....  | 327 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....  | 327 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....  | 329 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..                         | 329 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 329 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien.....        | 330 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                            | 330 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                 | 331 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....                                  | 331 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien.....                          | 332 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien.....          | 332 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....   | 333 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....                              | 333 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....  | 333 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....   | 334 |
| 4.3.2.3.3.1 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....  | 334 |
| 4.3.2.3.3.2 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....  | 334 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                                | 335 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                      | 336 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 336 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....      | 337 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht..... | 345 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....                       | 347 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 4.5.1  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....  | 347        |
| 4.5.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....  | 347        |
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 347        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten.....   | 347        |
| 4.6  | Referenzliste.....   | 349        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |  | <b>356</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>  |  | <b>360</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |  | <b>362</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |  | <b>365</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  |  | <b>385</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |  | <b>406</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1 : Überblick zu den vom G-BA definierten Subpopulationen und zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) .....                                    | 23           |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien .....   | 24           |
| Tabelle 4-3: Überblick zu Patientengruppen im Anwendungsgebiet PsA, zur jeweiligen Eignung der EXCEED-Studie sowie zur weiteren Evidenz.....                          | 26           |
| Tabelle 4-4: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 30           |
| Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (statistisch signifikante Interaktionstests) .....   | 31           |
| Tabelle 4-6: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte .....   | 34           |
| Tabelle 4-7 : Überblick zu den vom G-BA definierten Subpopulationen und zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) .....                                    | 38           |
| Tabelle 4-8: Überblick zur vorhandenen Evidenz pro Patientenpopulation .....  | 39           |
| Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien .....   | 43           |
| Tabelle 4-10: Überblick der im Dossier dargestellten Endpunkte .....  | 52           |
| Tabelle 4-11: Übersicht der kombinierten Endpunkte .....  | 56           |
| Tabelle 4-12: PASI Scoring Schema.....  | 62           |
| Tabelle 4-13: Untersuchte Gelenke der verschiedenen Joint Counts.....   | 66           |
| Tabelle 4-14: EULAR-Response Kriterien .....  | 69           |
| Tabelle 4-15: Zusammensetzung des mCPDAI .....  | 70           |
| Tabelle 4-16 Response-Kriterien für PASDAS .....  | 73           |
| Tabelle 4-17: Berechnung der WPAI-GH-Subscores .....  | 74           |
| Tabelle 4-18: Untersuchte genetischen Varianten .....   | 84           |
| Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 89           |
| Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....         | 92           |
| Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 95           |
| Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 96           |
| Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 97           |
| Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 98           |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 99  |
| Tabelle 4-26: Definition der Teilpopulation a1 (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 104 |
| Tabelle 4-27: Dauer der Behandlungsphase (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 105 |
| Tabelle 4-28: Charakterisierung der analysierten Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 106 |
| Tabelle 4-29: PsA-Krankheitsgeschichte und Baseline-Charakteristika (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 107 |
| Tabelle 4-30: Patientendisposition und Compliance (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 109 |
| Tabelle 4-31: Begleitmedikation (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 111 |
| Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 112 |
| Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 113 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle).....  | 116 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                    | 116 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                          | 117 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts FACIT-Fatigue - RCT .....   | 118 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 119 |
| Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 120 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                                   | 120 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue 4-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....           | 122 |
| Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts HAQ-DI – RCT .....  | 123 |
| Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HAQ-DI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 124 |
| Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Endpunkt HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 124 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 125 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer ..... | 127 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Daktylitis – RCT.....   | 128 |
| Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Daktylitis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 129 |
| Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den Endpunkt LDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 130 |
| Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Endpunkt Dactylitis Count aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 131 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt LDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 132 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Dactylitis Count aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                                      | 132 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Vorliegen einer Daktylitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                | 133 |
| Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts LEI – RCT .....   | 134 |
| Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt LEI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 134 |
| Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Endpunkt LEI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 135 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt LEI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 136 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Vorliegen einer Enthesitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                | 136 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts PASI – RCT .....  | 138 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 139 |
| Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für den Endpunkt PASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 139 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt PASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 140 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Endpunkte PASI75/90/100-Response und PASI $\leq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer ..... | 141 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Schmerz VAS - RCT .....   | 143 |
| Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 143 |
| Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für den Endpunkt Schmerz VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 144 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 145 |
| Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts PatGA VAS – RCT.....  | 147 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PatGA VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 147 |
| Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für den Endpunkt PatGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 148 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt PatGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 149 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts PatGA PASDAS VAS – RCT .....   | 151 |
| Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                   | 152 |
| Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 153 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                                     | 153 |
| Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts PhGA VAS – RCT .....   | 156 |
| Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PhGA VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 157 |
| Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für den Endpunkt PhGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 157 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt PhGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 158 |
| Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke – RCT .....  | 160 |
| Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 161 |
| Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 162 |
| Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für den Endpunkt SJC66 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 163 |
| Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Endpunkt SJC76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 164 |
| Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für den Endpunkt TJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 165 |
| Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den Endpunkt TJC68 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 166 |
| Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den Endpunkt TJC78 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 167 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 168 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt SJC66 - Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....               | 168 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt SJC76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 169 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt TJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 169 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt TJC68 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 170 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt TJC78 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 170 |
| Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts SPARCC-Enthesitis-Index – RCT.....   | 172 |
| Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 173 |
| Tabelle 4-96: Rücklaufquoten für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 174 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....  | 175 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt SPARCC – kein Vorliegen einer Enthesitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                   | 175 |
| Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts ACR-Response – RCT.....  | 177 |
| Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ACR-Response in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 178 |
| Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Endpunkte ACR20- / ACR50- / ACR70-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                         | 179 |
| Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts DAPSA-Index – RCT.....  | 181 |
| Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DAPSA-Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 182 |
| Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für den Endpunkt DAPSA-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 182 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt DAPSA-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 183 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Endpunkte DAPSA – geringe Krankheitsaktivität und DAPSA – Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer..... | 184 |
| Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts DAS28 und EULAR-Response - RCT .  | 186 |
| Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DAS28 / EULAR-Response in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 187 |
| Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den Endpunkt DAS28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 187 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt DAS28 – Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz.....                                 | 188 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Endpunkte EULAR – geringe Krankheitsaktivität, EULAR – Remission und EULAR – moderate bis gute Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer ..... | 189 |
| Tabelle 4-112: Operationalisierung des Endpunkts mCPDAI - RCT .....   | 191 |
| Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt mCPDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 192 |
| Tabelle 4-114: Rücklaufquoten für den Endpunkt mCPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 192 |
| Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt mCPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 193 |
| Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....   | 193 |
| Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts MDA – RCT .....  | 195 |
| Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MDA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 195 |
| Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt MDA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer.....   | 196 |
| Tabelle 4-120: Operationalisierung des Endpunkts PASDAS – RCT .....   | 198 |
| Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 199 |
| Tabelle 4-122: Rücklaufquoten für den Endpunkt PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 199 |
| Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 200 |
| Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Endpunkte PASDAS – gute Response und PASDAS – moderate bis gute Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                                | 200 |
| Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts PsARC-Response – RCT .....   | 202 |
| Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PsARC-Response in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 203 |
| Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt PsARC-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....   | 204 |
| Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts WPAI-GH - RCT .....  | 205 |
| Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt WPAI-GH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 206 |
| Tabelle 4-130: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 207 |
| Tabelle 4-131: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 207 |
| Tabelle 4-132: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 208 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-133: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                     | 208 |
| Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                  | 209 |
| Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                 | 210 |
| Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz.....  | 212 |
| Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 213 |
| Tabelle 4-138: Operationalisierung des Endpunkts DLQI - RCT.....  | 216 |
| Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                  | 217 |
| Tabelle 4-140: Rücklaufquoten für den Endpunkt DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 217 |
| Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                                   | 218 |
| Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI-0/1-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....          | 220 |
| Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS-Score - RCT .....   | 221 |
| Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                   | 221 |
| Tabelle 4-145: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 222 |
| Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                     | 223 |
| Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts SF-36 - RCT .....  | 226 |
| Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                 | 227 |
| Tabelle 4-149: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 PCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 227 |
| Tabelle 4-150: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 228 |
| Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....            | 229 |
| Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz..... | 230 |
| Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 mentale Gesundheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....               | 232 |
| Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....   | 233 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....               | 235 |
| Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....              | 236 |
| Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....              | 238 |
| Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                               | 239 |
| Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                               | 241 |
| Tabelle 4-160: Ergebnisse für die Endpunkte SF-36 MCS-2,5-/5-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer ..... | 243 |
| Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz .....                               | 243 |
| Tabelle 4-162: Ergebnisse für die Endpunkte SF-36 PCS-2,5-/5-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer ..... | 245 |
| Tabelle 4-163: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) - RCT .  | 247 |
| Tabelle 4-164: Liste der ausgeschlossenen krankheitsspezifischen unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT).....  | 248 |
| Tabelle 4-165: Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse .....   | 250 |
| Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 250 |
| Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                    | 251 |
| Tabelle 4-168: Gründe für den Studienabbruch nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptiv .....                                      | 252 |
| Tabelle 4-169: Gründe für den Behandlungsabbruch nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptiv .....                                  | 253 |
| Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse nach Schweregrad/ SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                    | 253 |
| Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC, PT und Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                     | 257 |
| Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC, PT und Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                    | 259 |
| Tabelle 4-173: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalyse.....   | 261 |
| Tabelle 4-174: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....   | 271 |
| Tabelle 4-175: Subgruppengrößen .....  | 274 |
| Tabelle 4-176: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die EXCEED-Studie.....  | 276 |
| Tabelle 4-177: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen .....   | 285 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs8007401 – Mittelwertdifferenz .....                                    | 288 |
| Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Häufigkeiten und Effektschätzer.....                | 291 |
| Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs10609046 – Häufigkeiten und Effektschätzer ..... | 292 |
| Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt LDI – Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischem Varianten-Score – Mittelwertdifferenz.....                       | 293 |
| Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt Dactylitis Count – Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Mittelwertdifferenz.....                                | 294 |
| Tabelle 4-183: Ergebnisse für die Endpunkte PASI90- und PASI100-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                                       | 295 |
| Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt PASI100-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Enthesitis bei Studienbeginn – Häufigkeiten und Effektschätzer.....                              | 296 |
| Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt PASI $\leq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11726476 – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                             | 297 |
| Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt PASI $\leq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11721988 – Häufigkeiten und Effektschätzer .....                             | 298 |
| Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11726476 – Mittelwertdifferenz.....  | 299 |
| Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11721988 – Mittelwertdifferenz.....  | 300 |
| Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt ACR70-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs10609046 – Häufigkeiten und Effektschätzer.....                             | 301 |
| Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt ACR70-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs7787032 – Häufigkeiten und Effektschätzer.....                              | 302 |
| Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401 .....                   | 303 |
| Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach Enthesitis bei Studienbeginn.....                          | 306 |
| Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Körperlicher Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs7787032.....                              | 309 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401 ..... | 312 |
| Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401 .....                 | 315 |
| Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401 .....                       | 318 |
| Tabelle 4-197: Ergebnisse für die Endpunkte SF-36 PCS-2,5-Punkte- / 5-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs7349145 .....            | 321 |
| Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs111937633 – Häufigkeiten und Effektschätzer.....      | 322 |
| Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs8007401 – Häufigkeiten und Effektschätzer.....        | 323 |
| Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischem Varianten-Score – Häufigkeiten und Effektschätzer.....           | 324 |
| Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs12065362 – Häufigkeiten und Effektschätzer.....       | 325 |
| Tabelle 4-202: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....   | 327 |
| Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....  | 327 |
| Tabelle 4-204: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 328 |
| Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....  | 328 |
| Tabelle 4-206: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....   | 328 |
| Tabelle 4-207: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....  | 330 |
| Tabelle 4-208: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 331 |
| Tabelle 4-209: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 331 |
| Tabelle 4-210: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 332 |
| Tabelle 4-211: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..   | 334 |
| Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....  | 334 |
| Tabelle 4-213: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....  | 338 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....      | 339 |
| Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse .....                 | 340 |
| Tabelle 4-216: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (statistisch signifikante Interaktionstests) .....               | 340 |
| Tabelle 4-217: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte .....   | 343 |
| Tabelle 4-218: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 346 |
| Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAIN457F2366 .....   | 385 |
| Tabelle 4-220 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EXCEED-Studie (CAIN457F2366) .....                   | 407 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 16.06.2020 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 93           |
| Abbildung 4-2: Darstellung des Designs der EXCEED-Studie .....   | 100          |
| Abbildung 4-3: Zeitverlauf für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 121          |
| Abbildung 4-4: Zeitverlauf für den Endpunkt HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 126          |
| Abbildung 4-5: Zeitverlauf für den Endpunkt Schmerz VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 146          |
| Abbildung 4-6: Zeitverlauf für den Endpunkt PatGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 150          |
| Abbildung 4-7: Zeitverlauf für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....   | 155          |
| Abbildung 4-8: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH - Absentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 210          |
| Abbildung 4-9: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH - Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....   | 211          |
| Abbildung 4-10: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 213          |
| Abbildung 4-11: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 214          |
| Abbildung 4-12: Zeitverlauf für den Endpunkt DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 219          |
| Abbildung 4-13: Zeitverlauf für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 224          |
| Abbildung 4-14: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 230          |
| Abbildung 4-15: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....   | 231          |
| Abbildung 4-16: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 mentale Gesundheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 233          |
| Abbildung 4-17: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 234          |
| Abbildung 4-18: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....   | 236          |
| Abbildung 4-19: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 237          |

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 4-20: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....  | 239 |
| Abbildung 4-21: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....   | 240 |
| Abbildung 4-22: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....   | 242 |
| Abbildung 4-23: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 PCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....   | 244 |
| Abbildung 4-24: Zeitverlauf für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                  | 289 |
| Abbildung 4-25: Zeitverlauf für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                        | 290 |
| Abbildung 4-26: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 304 |
| Abbildung 4-27: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....       | 305 |
| Abbildung 4-28: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit für Patienten ohne Enthesitis bei Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....         | 307 |
| Abbildung 4-29: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit für Patienten mit Enthesitis bei Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 308 |
| Abbildung 4-30: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Körperliche Schmerzen für Nicht-Träger der genetischen Variante rs7787032 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 310 |
| Abbildung 4-31: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Körperliche Schmerzen für Träger der genetischen Variante rs7787032 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                | 311 |
| Abbildung 4-32: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....      | 313 |
| Abbildung 4-33: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....            | 314 |
| Abbildung 4-34: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Vitalität für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 316 |
| Abbildung 4-35: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Vitalität für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....                           | 317 |
| Abbildung 4-36: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 MCS-Score für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 319 |

Abbildung 4-37: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 MCS-Score für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 320

Abbildung 4-38: Flussdiagramm der Patienten in der EXCEED-Studie (Studienpopulation)..... 405

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ACR              | American College of Rheumatology  |
| ADA              | Adalimumab  |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase   |
| AMIS             | Arzneimittelinformationssystem  |
| AM-NutzenV       | Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln   |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase   |
| BCC              | Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)  |
| bDMARDs          | biologische Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs)                               |
| BMI              | Body Mass Index   |
| BSA              | Betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area)   |
| CASPAR           | Classification Criteria for Psoriatic Arthritis   |
| CD               | Cluster of Differentiation  |
| cm               | Zentimeter  |
| CMQ              | Customized MedDRA Query   |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials  |
| csDMARD          | Konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetical disease-modifying anti-rheumatic drugs) |
| CSR              | Clinical Study Report   |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| DAPSA            | Disease Activity in Psoriatic Arthritis   |
| DAS28            | Disease Activity Score 28   |
| DC               | Dactylitis Count  |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation   |
| DLQI             | Dermatology Life Quality Index  |
| DMARDs           | Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying anti-rheumatic drugs)  |
| eCRF             | Electronic Case Report Form   |
| EG               | Europäische Gemeinschaft  |
| EMA              | European Medicines Agency   |
| EQ-5D-5L         | EuroQoL 5-dimension 5-level   |
| ESR              | Erythrozytensedimentationsrate  |
| EU-CTR           | European Union Clinical Trials Register   |
| EULAR            | European League Against Rheumatism  |
| FACIT-Fatigue    | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue  |
| FAS              | Full Analysis Set   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GRAPPA           | Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis  |
| h                | Stunde  |
| HAQ-DI           | Health Assessment Questionnaire-Disability Index                        |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus  |
| HLA              | Humane Leukozyten Antigene  |
| HLT              | High Level Term nach MedDRA   |
| hsCRP            | Hochsensitives C-reaktives Protein                                      |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                         |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen        |
| IR               | Inadequate Responders   |
| IRT              | Interactive Response Technology   |
| ITT              | Intention to treat  |
| kg               | Kilogramm   |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| L                | Liter   |
| LDI              | Leeds Dactylitis Index  |
| LEI              | Leeds Enthesitis Index  |
| MRT              | Magnetresonanztomographie   |
| mCPDAI           | Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index                     |
| MCS              | Mental Component Summary  |
| MDA              | Minimal Disease Activity  |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                            |
| mg               | Milligramm  |
| MI               | Multiple Imputation   |
| MID              | Minimal Important Difference  |
| mL               | Milliliter  |
| mm               | Millimeter  |
| MMRM             | Mixed effect Model Repeat Measurement                                   |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison  |
| MTX              | Methotrexat   |
| MW-Differenz     | Mittelwert-Differenz  |
| n. b.            | Nicht berechenbar   |
| n. d.            | Nicht durchgeführt  |
| NMQ              | Novartis MedDRA Query   |
| NSAID            | Nichtsteroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug) |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| OR               | Odds Ratio  |
| PASDAS           | Psoriatic Arthritis Disease Activity Score  |
| PASI             | Psoriasis Area and Severity Index   |
| PatGA            | Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Patient's Global Assessment of Disease Activity) |
| PCS              | Physical Component Summary  |
| PEI              | Paul-Ehrlich-Institut   |
| PFS              | Pre-Fillable Syringe  |
| PhGA             | Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (Physician's Global Assessment of Disease Activity)    |
| PsA              | Psoriasis Arthritis   |
| PsARC            | Psoriatic Arthritis Response Criteria   |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA   |
| PUVA             | Psoralenen mit UV-A (Photochemotherapie)  |
| RA               | Rheumatoide Arthritis   |
| RAN              | Randomized Set  |
| RCT              | Randomized Controlled Trial   |
| RD               | Risikodifferenz   |
| RF               | Rheumafaktor  |
| RR               | Relatives Risiko  |
| s.c.             | Subkutan  |
| SAF              | Safety Set  |
| SAP              | Statistischer Analyseplan   |
| SCC              | Spinozelluläres Karzinom (Squamous Cell Carcinoma)  |
| SCJ              | Swollen Joint Count   |
| SD               | Standard deviation  |
| SE               | Standard error  |
| SEC              | Secukinumab   |
| SF-36 v2         | Medical Outcome Short Form 36 Health Survey Version 2   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SGOT             | Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase  |
| SGPT             | Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase  |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries   |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA  |
| SPARCC           | Spondyloarthritis Research Consortium of Canada   |
| STE              | Surrogate Threshold Effects   |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| SUE              | Schwerwiegendes UE  |
| TDC              | Tender Dactylitis Count   |
| TJC              | Tender Joint Count  |
| TNF $\alpha$     | Tumornekrosefaktor-alpha  |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis  |
| USA              | United States of America  |
| VAS              | Visuelle Analogskala  |
| VLDA             | Very Low Disease Activity                                       |
| vs.              | Versus  |
| WHO              | World Health Organization                                       |
| WPAI-GH          | Work Productivity and Activity Impairment-General Health        |
| z. B.            | Zum Beispiel  |
| 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® und Secukinumab synonym verwendet.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (1). Der medizinische Nutzen von Secukinumab in diesem Anwendungsgebiet wurde durch die europäische Zulassung im Jahr 2015 bestätigt. Im Rahmen des ersten Verfahrens zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet PsA (2015-12-15-D-202) konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da hierzu keine Evidenz vorlag (2). Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet zwei Subpopulationen definiert (siehe Tabelle 4-1) (3).

Tabelle 4-1 : Überblick zu den vom G-BA definierten Subpopulationen und zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

| Patientenpopulation   | zVT  |
|---|--|
| <b>Subpopulation a:</b><br>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.                | ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Ixezumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat  |
| <b>Subpopulation b:</b><br>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixezumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat. |

Aufgrund der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der EXCEED-Studie hat die Novartis Pharma GmbH einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung von Secukinumab im Anwendungsgebiet PsA gestellt, der vom G-BA positiv beschieden wurde (4). In dem vorliegenden Dossier wird die vorliegende Evidenz für die erneute Nutzenbewertung dargestellt.

##### Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für das Anwendungsgebiet PsA auf Basis von Endpunkten zu *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* sowie zu *Sicherheit und Verträglichkeit*. Hierzu wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

In die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den Kriterien in Tabelle 4-2 ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

|                     | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>  |
|---------------------|--|---|
| Patientenpopulation | Subpopulation a:<br>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie mit unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.<br>Subpopulation b:<br>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben | andere Populationen   |
| Intervention        | Secukinumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation   | andere Interventionen   |
| Vergleichstherapie  | Subpopulation a:<br>Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat<br>Subpopulation b:<br>Der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat   | andere oder keine Vergleichstherapie  |
| Endpunkte           | Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit  | Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte  |
| Studientypen        | RCT, Metaanalysen von RCT  | andere Studientypen   |
| Studiendauer        | 24 Wochen und länger   | Studien mit kürzerer Behandlungsdauer   |
| Dokumentationstyp   | Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank  | ausschließlich andere Dokumentationstypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the Editor) |

Im Rahmen der umfassenden Recherchen wurde ausschließlich die EXCEED-Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-21).

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E).

Die EXCEED-Studie umfasst relevante Daten für die zu bewertende Subpopulation a (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben). Da Patienten mit vorheriger bDMARD-Behandlung nicht in die EXCEED-Studie eingeschlossen wurden, kann sie nicht für die Nutzenbewertung der Subpopulation b herangezogen werden.

Gemäß Fachinformation (1) sollen PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine Dosis von 300 mg erhalten. Secukinumab wurde in der EXCEED-Studie alle vier Wochen in einer Dosis von 300 mg verabreicht. Somit bildet die Secukinumab-Dosierung über den gesamten Behandlungszeitraum die zulassungskonforme Dosierung für PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab. Für die Nutzenbewertung wird daher eine Analyse dieser Teilpopulation der Studienpopulation vorgelegt, bei denen die Patienten zu Studienbeginn eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufwiesen. Diese Teilpopulation der Studienpopulation kann für die Nutzenbewertung von Secukinumab in der Teilpopulation der Subpopulation a herangezogen werden, in der eine gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vorliegt (im Folgenden als Teilpopulation a1 bezeichnet). Für die Teilpopulation der Subpopulation a ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (im Folgenden als Teilpopulation a2 bezeichnet), kann die EXCEED-Studie nicht herangezogen werden. Da für die gesamte Subpopulation a keine Evidenz außer der EXCEED-Studie identifiziert werden konnte, lag somit für die Teilpopulation a2 keine Evidenz zur Nutzenbewertung vor (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Überblick zu Patientengruppen im Anwendungsgebiet PsA, zur jeweiligen Eignung der EXCEED-Studie sowie zur weiteren Evidenz

| Bezeichnung der Patientengruppen   |  | Eignung der EXCEED-Studie  | Weitere identifizierte Evidenz |
|--|--|--|--------------------------------|
| <b>Subpopulation a:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.                | <b>Teilpopulation a1:</b> Subpopulation a <b>mit</b> gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis | Die Teilpopulation a1 der EXCEED-Studie kann herangezogen werden | Keine                          |
|  | <b>Teilpopulation a2:</b> Subpopulation a <b>ohne</b> gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis   | Die EXCEED-Studie kann nicht herangezogen werden                 | Keine                          |
| <b>Subpopulation b:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. |  | Die EXCEED-Studie kann nicht herangezogen werden                 | Keine                          |

Für die im Dossier dargestellte Teilpopulation a1 werden die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- BMI
- Raucher
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Zeit seit der ersten Diagnose der PsA
- Klassifizierungskriterien für die Diagnose der PsA (CASPAR-Kriterien) zu Behandlungsbeginn
- Enthesitis zu Behandlungsbeginn
- Daktylitis zu Behandlungsbeginn
- Begleitmedikation
- Vorherige Medikation

Der Zusatznutzen von Secukinumab wurde auf Basis der folgenden Endpunkte, die die Nutzenkategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* abdecken sowie *Sicherheit und Verträglichkeit* erfassen, untersucht. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant:

- Mortalität
  - Todesfälle gesamt
  
- Morbidität
  - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
  - Daktylitis
  - Leeds Enthesitis Index (LEI)
  - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
  - Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzen durch den Patienten mittels VAS (Patient's assessment of PsA pain, Schmerz VAS)
  - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS (Patient's global assessment of disease activity, PatGA VAS)
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS für Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PatGA PASDAS VAS)
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS (Physician's global assessment of disease activity, PhGA VAS)
  - Anzahl druckschmerzhafter Gelenke – Tender Joint Count (TJC) / Anzahl geschwollener Gelenke – Swollen Joint Count (SJC)
  - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index
  - American College of Rheumatology (ACR)-Response
  - Disease Activity in PsA (DAPSA)-Index
  - Disease Activity Score 28 (DAS28) und EULAR-Kriterien für Ansprechen
  - Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)
  - Minimal Disease Activity (MDA) Kriterien
  - Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)
  - Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-Response
  - Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-GH)
  
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Dermatology Life Quality Index (DLQI)
  - EuroQoL 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) VAS-Score
  - Medical Outcome Short Form Health Survey 36 Version 2 (SF-36 v2)

- Sicherheit und Verträglichkeit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE
  - UE, die zum Abbruch der Studie führten
  - UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
  - UE nach Schweregrad
  - UE von besonderem Interesse

Die EXCEED-Studie bzw. die im Dossier dargestellte Auswertung entspricht somit hinsichtlich der Patientenpopulation, der Art der Intervention (Secukinumab und Adalimumab), der patientenrelevanten Endpunkte sowie der Beobachtungsdauer (52 Wochen) den Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation a1.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen in Teilpopulation a1**

Der medizinische Nutzen von Secukinumab im Anwendungsgebiet der aktiven PsA gilt mit der Zulassung als belegt.

Der medizinische Zusatznutzen wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zVT Adalimumab anhand der Teilpopulation a1 aus der EXCEED-Studie bewertet: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Die im Dossier dargestellte Auswertung ist aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl studienspezifisch als auch bei der Mehrzahl der Endpunkte niedrig und somit die Studienqualität hoch. Damit liefert die Studie und die im Dossier dargestellte Auswertung eine hohe Aussagekraft und ist für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab im hier relevanten Anwendungsgebiet geeignet.

### ***Ergebnisse zur Mortalität***

In der *Mortalität* wurde kein Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab festgestellt; in der Teilpopulation a1 traten keine Todesfälle auf.

### ***Ergebnisse zur Morbidität***

In der *Morbidität* wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab bei folgendem Endpunkt beobachtet:

- **PASI:**  
Unter Secukinumab erreichten die Patienten eine statistisch signifikant höhere Reduktion des PASI als unter Adalimumab. Zudem erreichten unter Secukinumab statistisch signifikant mehr Patienten eine PASI75-Response, eine PASI90-Response sowie eine PASI100-Response. Einen absoluten PASI-Wert  $\leq 3$  erreichten ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten unter Secukinumab als unter Adalimumab.

### ***Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

In den Analysen zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab und somit eine relevant stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab in den folgenden Endpunkten beobachtet:

- **DLQI:**  
Unter Secukinumab erreichten die Patienten eine statistisch signifikant höhere Reduktion des DLQI als unter Adalimumab.
- **SF-36-MCS-5-Punkte-Response:**  
Unter Secukinumab erreichten signifikant mehr Patienten eine MCS-5-Punkte-Response als unter Adalimumab.

### ***Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit***

In den Analysen zu *Sicherheit und Verträglichkeit* wurden statistisch signifikante Vorteile von Secukinumab gegenüber Adalimumab bezüglich der Häufigkeit von UE des Schweregrads mittel insgesamt beobachtet. Infektionen und parasitäre Erkrankungen des Schweregrads leicht (SOC), Nasopharyngitis (PT) insgesamt sowie des Schweregrads leicht und Infektionen der oberen Atemwege des Schweregrads leicht (UE von besonderem Interesse) traten signifikant häufiger unter Secukinumab auf.

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

| EXCEED  | Secukinumab vs. Adalimumab   |        |
|---|--|--------|
|   | Effektschätzer<br>[95%-KI] <sup>a</sup>                                  | p-Wert |
| <b>Mortalität</b>   |  |        |
| Todesfälle  | In der untersuchten Teilpopulation a1 sind keine Todesfälle aufgetreten. |        |
| <b>Morbidität</b>   |  |        |
| PASI-Veränderung  | MW-Differenz = -1,96<br>[-2,97; -0,95]                                   | <0,001 |
| PASI75-Response   | RR = 1,34<br>[1,14; 1,57]  | <0,001 |
| PASI90-Response   | RR = 1,56<br>[1,21; 2,01]  | <0,001 |
| PASI100-Response  | RR = 1,64<br>[1,08; 2,50]  | 0,021  |
| PASI ≤ 3  | RR = 1,31<br>[1,10; 1,56]  | 0,002  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |  |        |
| DLQI-Veränderung  | MW-Differenz = -1,98<br>[-3,52; -0,44]                                   | 0,012  |
| SF-36 MCS-5-Punkte-Response   | RR = 1,39<br>[1,06; 1,83]  | 0,018  |
| <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>   |  |        |
| UE des Schweregrads mittel  | 0,60<br>[0,38; 0,95]   | 0,028  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen des Schweregrads leicht (SOC)   | 1,38<br>[1,01; 1,88]   | 0,042  |
| Nasopharyngitis (PT)  | 1,91<br>[1,02; 3,60]   | 0,045  |
| Nasopharyngitis des Schweregrads leicht (PT)  | 2,55<br>[1,25; 5,20]   | 0,010  |
| Infektion der oberen Atemwege des Schweregrads leicht (UE von besonderem Interesse)   | 1,54<br>[1,02; 2,34]   | 0,041  |
| KI: Konfidenzintervall; MW-Differenz: Mittelwertdifferenz; vs.: versus; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; SF-36: Short Form Health Survey 36; MCS: Mental Component Summary; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko<br>a: Effektschätzer und Konfidenzintervall werden nur bei statistisch signifikantem Gruppenunterschied angegeben. |  |        |

**Subgruppenanalysen**

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (Definition in den USA<sup>1</sup>), Lymphozytenzahl bei Studienbeginn, Enthesitis bei Studienbeginn und genetische Varianten (Tabelle 4-5). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (statistisch signifikante Interaktionstests)

| Endpunkt / Subgruppenmerkmal                                    | Interaktionstest | Subgruppen      |              |
|---|------------------|-----------------|--------------|
| <b>BSA<sup>a</sup></b>  |                  |                 |              |
| <b>Mittelschwere bis schwere Psoriasis</b>                      |                  | Nein            | Ja           |
| BSA – Veränderung seit Studienbeginn (SEC vs. ADA)              | 0,034            | =               | +            |
| <b>hsCRP<sup>b</sup></b>  |                  |                 |              |
| <b>Geschlecht</b>   |                  | Männlich        | Weiblich     |
| hsCRP – Veränderung seit Studienbeginn (SEC vs. ADA)            | 0,027            | =               | =            |
| <b>HAQ-DI</b>   |                  |                 |              |
| <b>Krankheitsschwere</b>  |                  | PASDAS < 5,4    | PASDAS ≥ 5,4 |
| HAQ-DI-Verbesserung (≥ 0,3 / 0,35) (SEC vs. ADA)                | 0,003            | +               | =            |
| <b>Genetische Variante rs10609046</b>                           |                  | Nicht-Träger    | Träger       |
| HAQ-DI-Verbesserung (≥ 0,3 / 0,35) (SEC vs. ADA)                | 0,037            | =               | =            |
| <b>Daktylitis</b>   |                  |                 |              |
| <b>Genetischer Varianten-Score</b>                              |                  | Niedriger Score | Hoher Score  |
| LDI <sup>c</sup> – Veränderung seit Studienbeginn (SEC vs. ADA) | 0,028            | =               | =            |
| <b>Alter</b>  |                  | < 65 Jahre      | ≥ 65 Jahre   |
| Dactylitis Count (SEC vs. ADA)                                  | 0,002            | =               | -            |
| <b>PASI</b>   |                  |                 |              |
| <b>Alter</b>  |                  | < 65 Jahre      | ≥ 65 Jahre   |
| PASI90-Response (SEC vs. ADA)                                   | 0,034            | +               | =            |
| PASI100-Response (SEC vs. ADA)                                  | 0,007            | +               | =            |
| <b>Enthesitis bei Studienbeginn</b>                             |                  | Nein            | Ja           |
| PASI100-Response (SEC vs. ADA)                                  | 0,039            | +               | =            |
| <b>Genetische Variante rs11726476</b>                           |                  | Nicht-Träger    | Träger       |
| PASI ≤ 3 (SEC vs. ADA)  | 0,043            | +               | =            |
| <b>Genetische Variante rs11721988</b>                           |                  | Nicht-Träger    | Träger       |
| PASI ≤ 3 (SEC vs. ADA)  | 0,043            | +               | =            |

<sup>1</sup> BSA ≥ 10 % und PASI ≥ 12

| Endpunkt / Subgruppenmerkmal  | Interaktionstest | Subgruppen        |             |
|---|------------------|-------------------|-------------|
| <b>SJC / TJC</b>  |                  |                   |             |
| <b>Genetische Variante rs11726476</b><br>SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)                                | 0,036            | Nicht-Träger<br>+ | Träger<br>= |
| <b>Genetische Variante rs11721988</b><br>SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)                                | 0,036            | Nicht-Träger<br>+ | Träger<br>= |
| <b>ACR-Response</b>   |                  |                   |             |
| <b>Genetische Variante rs10609046</b><br>ACR70-Response (SEC vs. ADA)   | 0,041            | Nicht-Träger<br>= | Träger<br>= |
| <b>Genetische Variante rs7787032</b><br>ACR70-Response (SEC vs. ADA)  | 0,027            | Nicht-Träger<br>= | Träger<br>= |
| <b>FACIT-Fatigue</b>  |                  |                   |             |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)                   | 0,030            | Nicht-Träger<br>= | Träger<br>= |
| <b>SF-36</b>  |                  |                   |             |
| <b>Enthesitis bei Studienbeginn</b><br>SF-36 soziale Funktionsfähigkeit –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)    | 0,033            | Nein<br>=         | Ja<br>+     |
| <b>Genetische Variante rs7787032</b><br>SF-36 körperliche Schmerzen –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)        | 0,048            | Nicht-Träger<br>= | Träger<br>= |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>SF-36 emotionale Rollenfunktion –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)    | 0,025            | Nicht-Träger<br>= | Träger<br>= |
| SF-36 Vitalität – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)   | 0,022            | =                 | =           |
| SF-36 MCS – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)   | 0,018            | =                 | =           |
| <b>Genetische Variante rs7349145</b><br>SF-36 PCS – 2,5-Punkte-Response<br>(SEC vs. ADA)  | 0,041            | Nicht-Träger<br>= | Träger<br>= |
| SF-36 PCS – 5-Punkte-Response<br>(SEC vs. ADA)  | 0,043            | =                 | =           |
| <b>WPAI-GH</b>  |                  |                   |             |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>WPAI-GH –Aktivitätsbeeinträchtigung–<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA) | 0,048            | Nicht-Träger<br>= | Träger<br>= |

| Endpunkt / Subgruppenmerkmal  | Interaktionstest | Subgruppen      |             |
|---|------------------|-----------------|-------------|
| <b>UE</b>   |                  |                 |             |
| <b>Genetische Variante rs111937633</b>  |                  | Nicht-Träger    | Träger      |
| UE (SEC vs. ADA)  | 0,029            | +               | =           |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b>  |                  | Nicht-Träger    | Träger      |
| UE (SEC vs. ADA)  | 0,033            | +               | =           |
| <b>Genetischer Varianten-Score</b>  |                  | Niedriger Score | Hoher Score |
| UE (SEC vs. ADA)  | 0,030            | +               | =           |
| <b>Genetische Variante rs12065362</b>   |                  | Nicht-Träger    | Träger      |
| UE (SEC vs. ADA)  | 0,032            | +               | =           |
| <p>SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; BSA: Body Surface Area [Betroffene Körperoberfläche]; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SJC / TJC: Swollen Joint Count / Tender Joint Count; ACR: American College of Rheumatology; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Disease; SF-36: Short Form Health Survey 36; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment-General Health; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Die Ergebnisse zum Endpunkt BSA werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da im PASI die von Psoriasis befallene Körperoberfläche bereits in stärkerer Differenzierung enthalten ist.</p> <p>b: Die Ergebnisse zum Endpunkt hsCRP werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.</p> <p>c: Da der Tender Dactylitis Count (TDC) Bestandteil des PASDAS ist, wurde er als gesonderte Variable ausgewertet. Der TDC ist in stärkerer Differenzierung bereits im LDI enthalten und liefert somit keine zusätzliche Information. Die Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber inklusiver der zugehörigen Subgruppenanalysen in Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt. Es ergaben sich zwei signifikante Interaktionstests für den TDC. Die Ergebnisse hierzu im Detail sind in Tabelle 59.2 und Tabelle 59.15 des Anhangs 1 zu Modul 4B zu finden. Von einer Effekmodifikation wird nicht ausgegangen. Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war.</p> <p>+ Secukinumab signifikant überlegen (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>= Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (<math>p \geq 0,05</math>).</p> <p>- Secukinumab signifikant unterlegen (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Quelle: Abschnitt 4.3.1.3</p> |                  |                 |             |

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen in Teilpopulation a2

Es lagen keine Ergebnisse vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation a2 herangezogen werden konnten.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen in Subpopulation b

Es lagen keine Ergebnisse vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens in der Subpopulation b herangezogen werden konnten.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Teilpopulation a1

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab in den Endpunkten *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Sicherheit und Verträglichkeit* in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

| <b>EXCEED-Studie<br/>Endpunkt/Operationalisierung</b>   | <b>Zusatznutzen<br/>Secukinumab vs.<br/>Adalimumab</b> |
|---|--|
| <b><i>Mortalität</i></b>  |  |
| Gesamtmortalität <sup>a</sup>   | =  |
| <b><i>Morbidität</i></b>  |  |
| PASI, Veränderung seit Studienbeginn  | +  |
| PASI75-Response, Woche 52   | +  |
| PASI90-Response, Woche 52   | +  |
| PASI100-Response, Woche 52  | +  |
| PASI ≤ 3, Woche 52  | +  |
| <b><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></b>  |  |
| DLQI, Veränderung seit Studienbeginn  | +  |
| SF-36 MCS-5-Punkte-Response, Woche 52   | +  |
| <b><i>Sicherheit und Verträglichkeit</i></b>  |  |
| UE gesamt des Schweregrads mittel   | +  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen des Schweregrads leicht (SOC)   | -  |
| Nasopharyngitis (PT)  | -  |
| Nasopharyngitis des Schweregrads leicht (PT)  | -  |
| Infektion der oberen Atemwege des Schweregrads leicht (UE von besonderem Interesse)   | -  |
| PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SF-36: Short Form Health Survey 36; MCS: Mental Component Summary (mentaler Summenscore); vs.: versus; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class .<br>a: Es sind keine Todesfälle in der untersuchten Teilpopulation a1 aufgetreten.<br>+ Secukinumab signifikant überlegen (p < 0,05).<br>= Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p ≥ 0,05).<br>– Secukinumab signifikant unterlegen (p < 0,05). |  |

Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Es sind keine Todesfälle in der Teilpopulation a1 aufgetreten.

Secukinumab ist Adalimumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab eine Symptombefreiheit oder eine Abschwächung der schwerwiegenden Hautsymptomatik. Dies konnte sowohl anhand der PASI-Responderaten, als auch anhand des Erreichens eines absoluten PASI-Wertes ≤ 3 gezeigt werden.

Neben der signifikanten Verbesserung der Hautsymptomatik unter Secukinumab zeigte sich eine stärker ausgeprägte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Adalimumab sowohl gemessen anhand des DLQI als auch anhand des mentalen Summenscores des SF-36 in der MCS-5-Punkte-Response.

Die Sicherheit und Verträglichkeit ist für beide Therapien vergleichbar. Die Auswertungen der UE, SUE und Abbrüche wegen UE im Gesamten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. SUE und schwere UE traten in beiden Armen selten auf.

Vorteile für Adalimumab ergaben sich zwar bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, dem PT Nasopharyngitis sowie bei Infektionen der oberen Atemwege des Schweregrads leicht. Allerdings kann hierbei von einem geringfügigen Effekt ausgegangen werden. Die Unterschiede in der Gesamtrate Nasopharyngitis sind hauptsächlich auf Unterschiede bei Nasopharyngitis des Schweregrads leicht zurückzuführen. Außerdem hat dieses PT-Ergebnis einen Einfluss auf die zugehörige SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Die UE, welche häufiger unter Secukinumab auftraten, sind leicht, gut behandelbar und im Kontext einer Secukinumab-Therapie bereits bekannt (1).

Zudem ergaben sich bei den UE des Schweregrads mittel signifikante Vorteile zugunsten von Secukinumab. Bei der detaillierten Betrachtung auf SOC-Ebene traten in diesem Zusammenhang unter Secukinumab in der Mehrzahl der SOC des Schweregrads mittel numerisch weniger UE auf als unter Adalimumab (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Nasopharyngitis, Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems, Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen). Insgesamt betrachtet war die Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab und Adalimumab somit vergleichbar. Das aus anderen Indikationen bekannte gute Sicherheitsprofil von Secukinumab wurde in der EXCEED-Studie bestätigt.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt über alle Endpunkte hinweg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Psoriasis, Lymphozytenzahl, Enthesitis oder genetische Faktoren.

Die Aussagekraft der randomisierten, kontrollierten Studie, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch. Die Ergebnisse sind für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet und ihre Robustheit wurde durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt. Die Ergebnisse der Studie lassen sich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung 5. Kapitel §5 Absatz 7 Ziffer 2 vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Die deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigt sich in der Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Adalimumab insbesondere in den signifikant höheren Responderraten des PASI. Unterstützt werden diese durch die Responderraten des SF-36 MCS sowie die beobachtete absolute Verbesserung der Hautsymptomatik und der Lebensqualität. Dies verdeutlicht die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Da bei den Subgruppenanalysen kein konsistenter Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des

therapeutischen Effekts durch die untersuchten Subgruppenmerkmale vorlag, besteht der Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung.

Auf Basis der beobachteten Vorteile in etablierten Maßen der *Morbidität* und der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im relevanten Anwendungsgebiet. Der Zusatznutzen im hier relevanten Anwendungsgebiet ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Teilpopulation a2**

Da keine geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung vorlag, wird in der Teilpopulation a2 kein Zusatznutzen beansprucht.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Subpopulation b**

Da keine geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung vorlag, wird in der Subpopulation b kein Zusatznutzen beansprucht.

## 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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*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.*

### Zielsetzung

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Der medizinische Nutzen von Secukinumab in diesem Anwendungsgebiet wurde durch die europäische Zulassung im Jahr 2015 bestätigt. Im Rahmen des ersten Verfahrens zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet PsA (2015-12-15-D-202) konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da hierzu keine Evidenz vorlag (2).

Die EXCEED-Studie vergleicht erstmals direkt Secukinumab mit der zVT Adalimumab bei bDMARD-naiven Patienten im Anwendungsgebiets PsA. In der EXCEED-Studie erfolgte die letzte Visite des letzten Patienten am 30.12.2019. Der Studienbericht (Clinical Study Report) wurde am 28.05.2020 fertiggestellt. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der EXCEED-Studie lagen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung des G-BA über die Nutzenbewertung von Secukinumab am 02.06.2016 noch nicht vor. Aufgrund der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der EXCEED-Studie ist eine erneute Nutzenbewertung erforderlich.

Die Eignung der EXCEED-Studie für eine Neubewertung wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs 2019-B-048 am 08.05.2019 mit dem G-BA abgestimmt (5). In diesem Dossier werden daher jeweils in den relevanten Abschnitten die Hinweise des G-BA aus diesem Beratungsgespräch erörtert. Dies betrifft die folgenden vom G-BA angemerkten Punkte: Dosierung von Secukinumab (Abschnitt 4.3.1.2.1), Begleitmedikation (Abschnitt 4.3.1.2.1) und Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2).

Aufgrund der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der EXCEED-Studie hat die Novartis Pharma GmbH einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung von Secukinumab gestellt, der vom G-BA positiv beschieden wurde (4). In dem vorliegenden Dossier wird die vorliegende Evidenz im Anwendungsgebiet PsA für die erneute Nutzenbewertung dargestellt.

### Patientenpopulation

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet PsA zwei Subpopulationen definiert (siehe Tabelle 4-7) (3).

Tabelle 4-7 : Überblick zu den vom G-BA definierten Subpopulationen und zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

| Patientenpopulation  | zVT   |
|--|---|
| <b>Subpopulation a:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.                | ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat   |
| <b>Subpopulation b:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheits-modifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat. |

Zur Sicherstellung der Identifizierung aller vorhandener Evidenz, wurde eine umfassende Recherche zum gesamten Anwendungsgebiet durchgeführt. Als einzige geeignete Studie für die Nutzenbewertung wurde dabei die EXCEED-Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

Die EXCEED-Studie umfasst relevante Daten für die zu bewertende Subpopulation a (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben). Da Patienten mit vorheriger bDMARD-Behandlung nicht in die EXCEED-Studie eingeschlossen wurden, kann sie nicht für die Nutzenbewertung der Subpopulation b herangezogen werden.

In der EXCEED-Studie wurde Secukinumab von Behandlungsbeginn an in einer Dosierung von 300 mg angewendet. Der G-BA hat in diesem Zusammenhang um eine Auswertung lediglich der Patienten, bei denen gleichzeitig eine symptomatische Plaque-Psoriasis vorlag. Gemäß Fachinformation sollen Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine Dosis von 300 mg erhalten. Für die Nutzenbewertung wird daher im vorliegenden Dossier eine Analyse der 211 von 853 Patienten vorgelegt, die zu Beginn der EXCEED-Studie eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufwiesen (Tabelle 4-26, Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies entspricht der Teilpopulation a1 der Subpopulation a.

Die EXCEED-Studie kann somit für die Nutzenbewertung von Secukinumab in der Teilpopulation a1 herangezogen werden. Für die Teilpopulation a2 sowie für die Subpopulation b kann die EXCEED-Studie nicht herangezogen werden. Da weder für die gesamte Subpopulation a noch für die Subpopulation b Evidenz außer der EXCEED-Studie identifiziert werden konnte, liegt somit für die Teilpopulation a2 der Subpopulation a und für die Subpopulation b keine Evidenz zur Nutzenbewertung vor (siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Überblick zur vorhandenen Evidenz pro Patientenpopulation

| Bezeichnung der Patientengruppen   |   | Eignung der EXCEED-Studie (RCT gegen Adalimumab)                 | Weitere identifizierte Evidenz |
|--|---|--|--------------------------------|
| <b>Subpopulation a:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.                | <b>Teilpopulation a1:</b> Subpopulation a mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis | Die Teilpopulation a1 der EXCEED-Studie kann herangezogen werden | Keine                          |
|  | <b>Teilpopulation a2:</b> Subpopulation a ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis   | Die EXCEED-Studie kann nicht herangezogen werden                 | Keine                          |
| <b>Subpopulation b:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. |   | Die EXCEED-Studie kann nicht herangezogen werden                 | Keine                          |

Zur Beantwortung der Fragestellung für die Subpopulation b und für die Teilpopulation a2 der Subpopulation a liegt keine Evidenz zum Vergleich von Secukinumab mit einer der festgelegten zVT vor.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Teilpopulation a1 der Subpopulation a im direkten Vergleich zur zVT Adalimumab auf der Grundlage der Evidenz der EXCEED-Studie (CAIN457F2366, NCT02745080). Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität* sowie *Sicherheit und Verträglichkeit*.

## Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung und damit die hier relevante Intervention ist der Interleukin-17A-Inhibitor Secukinumab. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNF $\alpha$ -Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responder; anti-TNF $\alpha$ -IR), 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 300 mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Bei allen anderen PsA-Patienten beträgt die empfohlene Dosis 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden (1). Die Intervention wurde somit in der EXCEED-Studie für die Patienten der Teilpopulation a1 gemäß Fachinformation umgesetzt.

## Vergleichstherapie

In diesem Dossier werden Daten der EXCEED-Studie für die Teilpopulation a1 der Subpopulation a im Vergleich zu dem TNF-alpha-Antagonisten Adalimumab gezeigt. Adalimumab ist eine der vom G-BA festgelegten zVT für die Subpopulation a (siehe Tabelle 4-8). Es wurden keine anderen für die Nutzenbewertung geeigneten Ergebnisse zu anderen Vergleichstherapien im gesamten Anwendungsgebiet PsA einschließlich Subpopulation a (Teilpopulation a1 und a2) und Subpopulation b identifiziert.

## Endpunkte

Der Zusatznutzen von Secukinumab wird auf Basis der folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die die Nutzenkategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* abdecken sowie *Sicherheit und Verträglichkeit* erfassen, untersucht:

- Mortalität
  - Todesfälle gesamt
- Morbidität
  - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
  - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
  - Daktylitis
  - Leeds Enthesitis Index (LEI)
  - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
  - Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzen durch den Patienten mittels VAS (Patient's assessment of PsA pain, Schmerz VAS)
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS (Patient's global assessment of disease activity, PatGA VAS)

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS für Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PatGA PASDAS VAS)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS (Physician's global assessment of disease activity, PhGA VAS)
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke – Tender Joint Count (TJC) / Anzahl geschwollener Gelenke – Swollen Joint Count (SJC)
- Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index
- American College of Rheumatology (ACR)-Response
- Disease Activity in PsA (DAPSA)-Index
- Disease Activity Score 28 (DAS28) und EULAR-Kriterien für Ansprechen
- Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)
- Minimal Disease Activity (MDA) Kriterien
- Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)
- Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-Response
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-GH)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Dermatology Life Quality Index (DLQI)
  - EuroQoL 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) VAS-Score
  - Medical Outcome Short Form Health Survey 36 Version 2 (SF-36 v2)
- Sicherheit und Verträglichkeit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE
  - UE, die zum Abbruch der Studie führten
  - UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
  - UE nach Schweregrad
  - UE von besonderem Interesse

### **Studientypen**

Zur Beantwortung der Fragestellung werden 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).

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab auf der Grundlage der Evidenz der Studie CAIN457F2366 (EXCEED), einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie.

#### 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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

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

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

|                     | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>   |
|---------------------|--|--|
| Patientenpopulation | Subpopulation a:<br>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie mit unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.<br>Subpopulation b:<br>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben | andere Populationen  |
| Intervention        | Secukinumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation   | andere Interventionen  |
| Vergleichstherapie  | Subpopulation a:<br>Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixezumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat<br>Subpopulation b:<br>Der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixezumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat        | andere oder keine Vergleichstherapie   |
| Endpunkte           | Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit  | Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte   |
| Studientypen        | RCT, Metaanalysen von RCT  | andere Studientypen  |
| Studiendauer        | 24 Wochen und länger   | Studien mit kürzerer Behandlungsdauer  |
| Dokumentationstyp   | Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank  | ausschließlich andere Dokumentationstypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z.B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the Editor) |

### 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 Anhang 4-A 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 sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16. Juni 2020). 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 Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.*

In folgenden öffentlichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde nach klinischen Studien mit Secukinumab analog zur bibliografischen Recherche gesucht:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In folgenden Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden:

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, [www.pharmnet-bund.de/dyna-mic/de/am-info-system/index.html](http://www.pharmnet-bund.de/dyna-mic/de/am-info-system/index.html))

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Secukinumab im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht. Für Secukinumab liegt im relevanten Anwendungsgebiet eine Nutzenbewertungen von 2015 (2015-12-15-D-202) vor. Hier konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeignete Evidenz vorlag. Dementsprechend liefert diese Nutzenbewertung auch keine relevanten Daten für die nun hier vorgelegte Nutzenbewertung (2). Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Verfahrensordnung nicht.

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. 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 Bewerter – bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen (siehe Anhang 4-C und Anhang 4-D). Für alle Studien wurde unter Berücksichtigung der eingeschlossenen Patientenpopulation, Intervention und Vergleichstherapie geprüft, ob sie für eine oder beide Subpopulationen relevant ist und für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Außerdem wurde geprüft, ob die Studie für die gesamte Subpopulation oder nur für eine Teilpopulation herangezogen werden kann.

#### 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.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Falls die Einstufung als ‚hoch‘ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als ‚hoch‘ bewertet; etwaige Abweichungen hiervon wurden begründet. Ansonsten wurden endpunktspezifische Aspekte, wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, berücksichtigt.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als ‚hoch‘ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

#### 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)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> 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 Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung findet sich in Abschnitt 4.3.1 und in Anhang 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

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

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.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Im Rahmen der Recherche für das gesamte Anwendungsgebiet PsA einschließlich der Subpopulationen a und b konnte die EXCEED-Studie identifiziert werden, die für die Nutzenbewertung in Teilpopulation a1 der Subpopulation a herangezogen werden kann. Für die Teilpopulation a2 und die Subpopulation b konnten keine für die Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert werden. Im Folgenden sind daher die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in der EXCEED-Studie erhoben wurden, sowie deren Ergebnisdarstellung und Statistik dargestellt.

### **CAIN457F2366 – EXCEED**

#### **Patientencharakteristika**

Die im Folgenden beschriebenen Charakteristika und Endpunkte wurden an erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erhoben.

Dieses Studienkollektiv ist für die Beurteilung des Zusatznutzens von Secukinumab geeignet, da es gemäß Zulassung für die Behandlung mit Secukinumab in Frage kommt.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie werden folgende Baseline-Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- BMI

- Raucher
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Zeit seit der ersten Diagnose der PsA
- Klassifizierungskriterien für die Diagnose der PsA (CASPAR-Kriterien) zu Behandlungsbeginn
- Enthesitis zu Behandlungsbeginn
- Daktylitis zu Behandlungsbeginn
- Begleitmedikation
- Vorherige Medikation

### Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (6). Im Speziellen sind *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Sicherheit und Verträglichkeit* patientenrelevante Zielgrößen. Ein Überblick der in diesem Dossier dargestellten Endpunkte ist in Tabelle 4-10 zusammengefasst. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt oder die Behandlungszufriedenheit können berücksichtigt werden.

Tabelle 4-10: Überblick der im Dossier dargestellten Endpunkte

| Endpunkte  | Operationalisierung <sup>a</sup>  |
|--|---|
| <b>Mortalität</b>  |   |
| Gesamtmortalität   | • Inzidenz  |
| <b>Morbidität</b>  |   |
| Betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area , BSA) [%]                | • Veränderung der prozentual betroffenen Körperoberfläche nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn ( <i>Darstellung im Anhang 1<sup>b</sup></i> )   |
| Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) [mg/L]                        | • Veränderung der Konzentration im Blut nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn ( <i>Darstellung im Anhang 1<sup>c</sup></i> )   |
| Erythrozytensedimentationsrate (ESR) [mm/h]                              | • Veränderung der ESR nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn ( <i>Darstellung im Anhang 1<sup>d</sup></i> )   |
| Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um mindestens 4 Punkte nach 52 Wochen gegenüber Baseline</li> </ul>                      |
| Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des HAQ-DI nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• HAQ-DI-Verbesserung (<math>\geq 0,3</math>): Anteil der Patienten in Woche 52 mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,3 Punkte gegenüber Studienbeginn</li> </ul> |

| Endpunkte   | Operationalisierung <sup>a</sup>   |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAQ-DI-Verbesserung (<math>\geq 0,35</math>): Anteil der Patienten in Woche 52 mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,35 Punkte gegenüber Studienbeginn</li> </ul>   |
| Daktylitis  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Leeds Daktylitis Index (LDI) nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Veränderung des Dactylitis Count (DC) nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit Vorliegen einer Daktylitis nach 52 Wochen</li> </ul>  |
| Leeds Enthesitis Index (LEI)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LEI nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit Vorliegen einer Enthesitis nach 52 Wochen</li> </ul>   |
| Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PASI nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• PASI75-Response: Anteil der Patienten in Woche 52 mit einer Verbesserung des PASI um mindestens 75 % gegenüber Studienbeginn</li> <li>• PASI90-Response: Anteil der Patienten in Woche 52 mit einer Verbesserung des PASI um mindestens 90 % gegenüber Studienbeginn</li> <li>• PASI100-Response: Anteil der Patienten in Woche 52 mit einer Verbesserung des PASI um mindestens 100 % gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit <math>\text{PASI} \leq 3</math> nach 52 Wochen</li> </ul> |
| Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzen durch den Patienten mittels VAS (Patient's assessment of PsA pain, Schmerz VAS)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Schmerz VAS-Scores nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>  |
| Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS (Patient's global assessment of disease activity, PatGA VAS)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PatGA VAS-Scores nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>  |
| Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS für Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PatGA PASDAS VAS) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PatGA PASDAS VAS-Scores nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>   |
| Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS (Physician's global assessment of disease activity, PhGA VAS)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PhGA VAS-Scores nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>   |
| Anzahl geschwollener Gelenke – Swollen Joint Count (SJC) / Anzahl druckschmerzhafter Gelenke – Tender Joint Count (TJC)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Zahl der geschwollenen Gelenke nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn bei Untersuchung von 76, 66 und 28 Gelenken (SJC76/66/28)</li> <li>• Veränderung der Zahl druckschmerzhafter Gelenke nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn bei Untersuchung von 78, 68 und 28 Gelenken (TJC78/68/28)</li> </ul>  |

| <b>Endpunkte</b>  | <b>Operationalisierung<sup>a</sup></b>   |
|---|--|
| Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)-Enthesitis Index | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Zahl der geschwollenen Gelenke des SPARCC-Enthesitis Index nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit SPARCC-Enthesitis Index = 0 nach 52 Wochen (Abwesenheit von Enthesitis)</li> </ul>  |
| Work Productivity and Activity Impairment – General Health (WPAI-GH)      | <p>Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn im:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund des Gesundheitszustandes (Absentismus)</li> <li>• Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund des Gesundheitszustandes (Präsentismus)</li> <li>• Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund des Gesundheitszustandes (Absentismus + Präsentismus)</li> <li>• Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund des Gesundheitszustandes</li> </ul> |
| <b>Kombinierte Endpunkte</b>  |  |
| American College of Rheumatology (ACR)-Response                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer ACR20-Response nach 52 Wochen</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer ACR50-Response nach 52 Wochen</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer ACR70-Response nach 52 Wochen</li> </ul>   |
| Disease Activity in PsA (DAPSA)-Index                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des DAPSA-Index nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit DAPSA-Index <math>\leq 14</math> nach 52 Wochen (geringe Krankheitsaktivität)</li> <li>• Anteil der Patienten mit DAPSA-Index <math>\leq 4</math> nach 52 Wochen (Remission)</li> </ul>  |
| Disease Activity Score 28 (DAS28) und EULAR-Kriterien für Ansprechen      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des DAS28 nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit DAS28 <math>\leq 3,2</math> nach 52 Wochen (EULAR – geringe Krankheitsaktivität)</li> <li>• Anteil der Patienten mit DAS28 <math>&lt; 2,6</math> nach 52 Wochen (EULAR – Remission)</li> <li>• Anteil der Patienten mit moderater bis guter EULAR-Response nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>   |
| modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des mCPDAI nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit mCPDAI <math>\leq 2</math> nach 52 Wochen (geringe Krankheitsaktivität)</li> </ul>  |
| Minimal Disease Activity (MDA) / Very Low Disease Activity (VLDA)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit MDA nach 52 Wochen</li> <li>• Anteil der Patienten mit VLDA nach 52 Wochen</li> </ul>  |
| Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PASDAS nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit guter PASDAS-Response in Woche 52 gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit moderater bis guter PASDAS-Response nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>   |
| Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer PsARC-Response nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>   |

| Endpunkte  | Operationalisierung <sup>a</sup>  |
|--|---|
| <b>Lebensqualität</b>  |   |
| Dermatology Life Quality Index (DLQI)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des DLQI nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 nach 52 Wochen</li> </ul>  |
| EuroQoL 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) VAS-Score   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des VAS-Scores nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>   |
| Medical Outcome Short Form Health Survey 36 Version 2 (SF-36 v2)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Skalenwerte der 8 Domänen nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Veränderung der Summenscores der körperlichen (PCS) und mentalen (MCS) Komponenten nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SF-36 MCS-/PCS-Score nach 52 Wochen um mindestens 2,5 Punkte gegenüber Baseline</li> <li>• Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS-/PCS-Score nach 52 Wochen um mindestens 5 Punkte gegenüber Baseline</li> </ul> |
| <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>  |   |
| Unerwünschte Ereignisse (UE)   | Inzidenz für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE / schwerwiegende UE (SUE) / schwere UE</li> <li>• UE / SUE / schwere UE dabei krankheitsbezogene Ereignisse ausgeschlossen</li> <li>• UE, die zum Studien-/Behandlungsabbruch führen</li> <li>• UE von besonderem Interesse gemäß RMP</li> </ul>  |
| a: Details zur Operationalisierung siehe Kapitel 4.3.1.3.1<br>b: Betroffene Körperoberfläche (BSA) wird nur im Anhang 1 dargestellt, da im PASI die von Psoriasis befallene Körperoberfläche bereits in stärkerer Differenzierung enthalten ist.<br>c: Endpunkt hsCRP wird nur im Anhang 1 dargestellt, da als er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.<br>d: Endpunkt ESR wird nur im Anhang 1 dargestellt, da als er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist. |   |

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 (7).

### Morbidität

In Tabelle 4-11 sind die kombinierten Morbiditäts-Endpunkte mit ihren Einzelkomponenten dargestellt. Im Folgenden werden zuerst die Einzelendpunkte, danach die kombinierten Endpunkte beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Übersicht der kombinierten Endpunkte

| <b>Kombinierte Endpunkte</b> |                       |              |               |               |                                   |                   |                         |
|------------------------------|-----------------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| <b>Einzelkomponente</b>      | <b>ACR - Response</b> | <b>DAPSA</b> | <b>mCPDAI</b> | <b>PASDAS</b> | <b>DAS28 und EULAR - Response</b> | <b>MDA / VLDA</b> | <b>PsARC - Response</b> |
| TJC78                        | x                     |              |               |               |                                   | x                 | x                       |
| TJC68                        |                       | x            | x             | x             |                                   |                   |                         |
| TJC28                        |                       |              |               |               | x                                 |                   |                         |
| SJC76                        | x                     |              |               |               |                                   | x                 | x                       |
| SJC66                        |                       | x            | x             | x             |                                   |                   |                         |
| SJC28                        |                       |              |               |               | x                                 |                   |                         |
| PatGA VAS                    | x                     | x            |               |               | x                                 | x                 | x                       |
| PatGA VAS PASDAS             |                       |              |               | x             |                                   |                   |                         |
| PhGA VAS                     | x                     |              |               | x             |                                   |                   | x                       |
| Schmerz VAS                  | x                     | x            |               |               |                                   | x                 |                         |
| HAQ-DI                       | x                     |              | x             |               |                                   | x                 |                         |
| hsCRP                        | x                     | x            |               | x             | x                                 |                   |                         |
| ESR                          | x                     |              |               |               | x                                 |                   |                         |
| SF-36                        |                       |              |               | x             |                                   |                   |                         |
| LEI                          |                       |              | x             | x             |                                   | x                 |                         |
| LDI                          |                       |              | x             |               |                                   |                   |                         |
| TDC                          |                       |              |               | x             |                                   |                   |                         |
| PASI                         |                       |              | x             |               |                                   | x                 |                         |
| DLQI                         |                       |              | x             |               |                                   |                   |                         |
| BSA                          |                       |              |               |               |                                   | x                 |                         |

TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint count), SJC: Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count), PatGA VAS: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, PatGA VAS PASDAS Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für PASDAS, PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score, PhGA VAS: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt, VAS: visuelle Analogskala, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire - Disability Index, hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, ESR: Erythrozytensedimentationsrate, SF-36: Short Form Health Survey 36, LEI: Leeds Enthesitis Index, LDI: Leeds Dactylitis Index, TDC: Tender Dactylitis Count, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, DLQI: Dermatology Life Quality Index, BSA: Body Surface Area, ACR: American College of Rheumatology, DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index, DAS28: Disease Activity Score, EULAR: European League Against Rheumatism, MDA: Minimal Disease Activity, VLDA: Very Low Disease Activity, PsARC: Psoriasis Arthritis Response Criteria

***Betroffene Körperoberfläche (BSA)***

Mittels BSA wird der Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche ermittelt. Eine Abnahme der BSA spiegelt somit eine Verbesserung der Hautsymptomatik wider.

Im PASI ist die von Psoriasis befallene Körperoberfläche in stärkerer Differenzierung enthalten. Somit bietet die BSA keine relevante Zusatzinformation zum PASI (8). Deshalb erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zur BSA ergänzend im Anhang 1 zu Modul 4B.

***Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)***

Das hsCRP ist ein Entzündungsparameter, dessen Konzentration im Blut bestimmt wird. In der Studie wurde er erhoben, um eine vorliegende Entzündung und deren Schwere zu messen sowie das Ansprechen auf die Behandlung zu beobachten. Je höher die Konzentration des hsCRP, desto stärker ist die vorliegende Entzündung. Das hsCRP wurde analysiert, da es Bestandteil mehrerer kombinierter patientenrelevanter Endpunkte ist (ACR, DAPSA, PASDAS, DAS28, EULAR). Die Ergebnisse des alleinstehenden Endpunkts werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da es sich um einen Laborwert handelt und somit keine direkte Patientenrelevanz gegeben ist.

***Erythrozytensedimentationsrate (ESR)***

Die ESR ist ein weiterer Entzündungsparameter, welcher erhoben wurde, um das Vorliegen einer Entzündung und deren Schweregrad zu messen sowie das Ansprechen auf die Behandlung zu beobachten. Der Endpunkt gibt die Absenkungsrate der Erythrozyten im Vollblut an, gemessen in Millimeter pro Stunde. Die ESR wird im Dossier dargestellt, da sie Bestandteil mehrerer kombinierter patientenrelevanter Endpunkte ist (ACR, DAS28, EULAR Response). Die Ergebnisse des alleinstehenden Endpunkts werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da es sich um einen Laborwert handelt und somit keine direkte Patientenrelevanz gegeben ist.

***Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)***

Der FACIT-Fatigue ist ein validierter Fragebogen, welcher zur Beurteilung der Fatigue und ihres Einflusses auf die Alltagsaktivitäten und Funktion erhoben wird. Er besteht aus 13 Aussagen, welche vom Patienten basierend auf der Schwere der Fatigue der letzten sieben Tage selbst bewertet werden:

- 1) Ich bin erschöpft
- 2) Ich fühle mich insgesamt schwach
- 3) Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt)
- 4) Ich bin müde
- 5) Es fällt mir schwer, etwas anzufangen, weil ich müde bin
- 6) Es fällt mir schwer, etwas zu Ende zu führen, weil ich müde bin
- 7) Ich habe Energie
- 8) Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.)
- 9) Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen
- 10) Ich bin zu müde, um zu essen

- 11) Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.)
- 12) Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte
- 13) Ich muss meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin

Die Validität des Fragebogens wurde speziell bei Patienten mit PsA untersucht und bestätigt (9). Die Patienten bewerten das Zutreffen jeder Aussage mittels 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „überhaupt nicht“; 1 = „ein wenig“; 2 = „mäßig“; 3 = „ziemlich“; 4 = „sehr“). Alle Fragen außer Frage 7) und Frage 8) werden invertiert, damit die Abstufung der Antwortmöglichkeiten dieselbe Richtung aufweist (von 0 = negativer Zustand bis 4 = positiver Zustand). Der Gesamt-Score wird durch Aufsummieren der Einzel-Scores berechnet und reicht von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Müdigkeit widerspiegeln.

Eine Analyse von Mittelwertdifferenzen der Änderungen nach Baseline ist eine adäquate Operationalisierung, um klinisch relevante Unterschiede zu untersuchen. In einer Untersuchung der minimalen klinischen Relevanzschwelle für FACIT-Fatigue wurde eine Verbesserung um 3 bis 4 Punkte identifiziert (10). Eine Analyse des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreichen, ist daher eine angemessene Operationalisierung des Endpunkts FACIT-Fatigue.

Im Dossier wird für den FACIT-Fatigue-Score die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten dargestellt, welcher in Woche 52 eine Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline um mindestens 4 Punkte aufweist.

### ***Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)***

Verschiedene Krankheitsmanifestationen der PsA wie z.B. Enthesitis, Daktylitis, schmerzende und geschwollene Gelenke sowie Psoriasis können den gesamten Bewegungsapparat der Patienten einschränken und somit auch eine Einschränkung der täglichen Aktivitäten bedeuten (11). Der HAQ-DI wurde ursprünglich für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt (12) und ist ebenfalls geeignet zur Verwendung bei Patienten mit PsA (13). Der HAQ-DI ist ein etablierter Fragebogen zur Messung des Langzeiteinflusses von PsA auf die physische Funktionsfähigkeit und Aktivitätseinschränkung der Patienten (14). Er wird von den Patienten selbst ausgefüllt und misst die Funktionsfähigkeit mittels 20 Fragen in 8 verschiedenen Kategorien: Aufstehen, Anziehen und Körperpflege, Hygiene, Essen, Gehen, nach etwas greifen, Greifen und Öffnen und andere Tätigkeiten. Die Fragen beziehen sich auf die letzte Woche und haben die Form "Konnten Sie...die Tätigkeit XY ausführen". Jedes Item wird auf einer 4-Punkte Skala von 0 bis 3 bewertet:

- 0: „Ohne Schwierigkeiten“
- 1: „Mit leichten Schwierigkeiten“
- 2: „Mit großen Schwierigkeiten“
- 3: „Konnte ich nicht“

Der Score der jeweiligen Kategorie wird durch die Frage mit dem höchsten bewerteten Wert definiert. Der HAQ-DI-Gesamtscore entspricht dem Mittelwert der Scores für die 8 Kategorien und kann somit Werte von 0 bis 3 annehmen. Falls mehr als zwei Kategorien oder 25 % der Werte fehlen, wird kein Score vergeben. Ein höherer HAQ-DI bedeutet eine höhere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit.

Falls ein Item fehlt oder eine Antwort nicht eindeutig ist, so wird der Score der zugehörigen Kategorie durch die übrigen Items ermittelt. Es wird zusätzlich abgefragt, ob „Hilfsmittel“ und/oder „Hilfe einer anderen Person“ für die abgefragten Tätigkeiten nötig waren. Falls eine dieser Fragen bejaht wird, so wird der Score nach oben angepasst auf 2. Falls der Score bereits die Werte 2 oder 3 aufweist, bleibt er unverändert. Die Fragen bezogen auf Hilfestellungen können somit den Score nur zu 2 ändern und nicht zu 1 oder 3.

Eine Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,35 wurde bei Patienten mit PsA als minimale relevante Änderung festgestellt (15, 16). In diesem Dossier wird daher eine Verbesserung des HAQ-DI um 0,35 als Schwellenwert für die HAQ-DI-Response angenommen. Die HAQ-DI-Verbesserung  $\geq 0,3$  war ebenfalls präspezifiziert und wird somit auch im Dossier dargestellt. Sie wird in derselben Tabelle dargestellt wie die Verbesserung um 0,35, da diese beiden Parameter aufgrund der Berechnungslogik des HAQ-DI mathematisch identisch sind<sup>6</sup>.

Die physische Funktionsfähigkeit wurde von Patienten und Ärzten als wichtiger, patientenrelevanter Endpunkt bei PsA bewertet (17). Zudem wurde der HAQ-DI bereits vom G-BA als Endpunkt bei der Behandlung von PsA im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab anerkannt (18). Daher ist der HAQ-DI als patientenrelevant zu bewerten.

Im Dossier wird für den HAQ-DI die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten, welche in Woche 52 eine Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,35 bzw. 0,3 gegenüber Baseline aufweisen, als binärer Endpunkt dargestellt.

## **Daktylitis**

### *Leeds Daktylitis Index*

Daktylitis zählt zu den Hauptmerkmalen der PsA und beschreibt die von Schmerzen begleitete Schwellung von Fingern und Zehen (19). Der LDI ist ein etablierter Endpunkt zur Messung der Daktylitis bei PsA (20). Des Weiteren hat der G-BA diesen Endpunkt bei der Behandlung von PsA im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab als patientenrelevant anerkannt (18).

Der LDI misst das Verhältnis des Umfangs der betroffenen Finger/Zehen (A) zum Umfang der Finger/Zehen (B) der anderen Hand/des anderen Fußes. Ein Mindest-Unterschied von 10 % in

---

<sup>6</sup> HAQ-DI ist eine Ganzzahl von 0-24 geteilt durch 8. Der Index kann demnach Werte von 0 bis 3 annehmen in Stufen von  $1/8 = 0,125$  (0; 0,125; 0,25; 0,375; 0,5; ...). Die Differenz kann daher auch nur Werte in den Stufen 0,125 annehmen (...; -0,5; -0,375; -0,25; -0,125; 0; 0,125; ...). Eine Verbesserung um mindestens 0,3 und 0,35 entspricht folglich jeweils einer Verbesserung um mindestens 0,375.

den Umfängen muss gegeben sein, damit ein Finger/Zeh als von Daktylitis betroffen gilt. Das Verhältnis der Umfänge wird mit einem vereinfachten Score zur Schmerzempfindlichkeit (C) multipliziert, welcher die Werte 0 (nicht schmerzempfindlich) und 1 (schmerzempfindlich) annehmen kann. Die Verwendung des dichotomen Schmerzempfindlichkeits-Scores (0/1) statt eines Scores von 0 bis 3 wird als LDI basic bezeichnet und wurde in der EXCEED Studie verwendet. Für jeden von Daktylitis betroffenen Finger/Zeh errechnet sich ein Score auf Basis folgender Formel:

$$\left[ \left( \frac{A}{B} - 1 \right) * 100 \right] * C$$

Falls beide Seiten involviert sind oder falls der Umfang der gegenüberliegenden Seite nicht erfasst werden kann, wird der Umfang mit Daten aus einer Standard-Referenz-Tabelle (siehe Appendix 4 des Studienprotokolls zur EXCEED-Studie) verglichen. Die Scores aller betroffenen Finger/Zehen werden zu einem Gesamt-Score aufaddiert. Nur involvierte Finger/Zehen werden untersucht.

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 für den LDI pro Studienarm dargestellt sowie der Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Dactylitis Count*

Zusätzlich wurde der Dactylitis Count (DC) erhoben, welcher die Anzahl der von Daktylitis betroffenen Fingern/Zehen angibt und somit Werte von 0 bis 20 annehmen kann. Er ist Bestandteil des kombinierten Endpunkts mCPDAI und wird deshalb im Dossier dargestellt. Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 für den DC pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

#### *Vorliegen einer Daktylitis*

Sobald an mindestens einem Finger/Zeh Daktylitis vorkommt, wird der Patient als von Daktylitis betroffen gezählt. Der Endpunkt Vorliegen einer Daktylitis ist Bestandteil des kombinierten Endpunkts mCPDAI und wird daher im Dossier dargestellt. Im Dossier wird der Anteil der Patienten pro Studienarm mit mindestens einem betroffenen Finger oder Zeh am Studienende als binärer Endpunkt dargestellt.

#### ***Leeds Enthesitis Index (LEI)***

Enthesitis zählt zu den Hauptmerkmalen der PsA (21). Der LEI ist ein Enthesitis-Index, welcher drei Sehnenansätze jeweils auf der rechten und linken Körperhälfte zur Feststellung einer Enthesitis nutzt: lateraler Epikondylus, proximale Achilles-Sehne und medialer Femurkondylus. Diese Sehnenansätze werden auf Schmerzempfindlichkeit (1 = ja, 0 = nein) untersucht. Durch Aufaddieren ergibt sich der LEI, welcher Werte von 0 bis 6 annehmen kann. Ein höherer Index spiegelt eine höhere Belastung durch Enthesitis wider.

Es handelt sich um einen validen Endpunkt, welcher Übereinstimmung mit anderen Scores in der Indikation PsA gezeigt hat (22) und vom G-BA als Endpunkt bei der Behandlung von PsA

im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab anerkannt wurde (18). Die erfolgreiche Behandlung und damit Abwesenheit einer Enthesitis wird in den aktuellen Empfehlungen der EULAR als eines der Ziele innerhalb der „Treat-to-target“-Strategie angestrebt, um das gesetzte Therapieziel einer Remission oder alternativ eine geringe Krankheitsaktivität der PsA zu erreichen (23). Des Weiteren wird Enthesitis von Patienten und Ärzten als Bestandteil eines Sets an Schlüssel-Outcomes zur Messung von PsA in klinischen Studien gewertet (17, 24). Die Patientenrelevanz des Endpunkts LEI ist somit gegeben.

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 für den LEI pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten, bei welchen in Woche 52 eine Enthesitis vorliegt (LEI > 0) als binärer Endpunkt dargestellt.

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

Die Mehrheit der PsA-Patienten weist Psoriasis-Symptome vor dem Auftreten von Arthritis-Symptomen auf (25, 26). Die Hautveränderungen erhöhen die Belastung durch PsA aufgrund der zusätzlichen Einschränkung der psychosozialen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (27). Somit ist das Ausmaß der Psoriasis ein wichtiger Faktor, welcher den Schweregrad der PsA beeinflusst. Die EMA-Guideline über die klinischen Studien zu PsA schreibt vor, dass ein validierter Endpunkt zur Untersuchung der Hautsymptomatik aufgenommen werden soll (28) und verweist hierbei auf die EMA-Guideline zur Psoriasis (29). Der PASI ist der am häufigsten verwendete Endpunkt zur Messung der Plaque-Psoriasis und gilt als „Gold-Standard“ für klinische Studien (29). Der PASI ist sowohl in der klinischen Forschung als auch in der Praxis ein etabliertes Maß für die Hautsymptomatik, das in Nutzenbewertungen durch den G-BA sowohl in der Indikation Plaque Psoriasis als auch in der Indikation PsA anerkannt wurde (18, 30-32). Daher wurde dieser als Endpunkt in der EXCEED-Studie verwendet.

Beim PASI wird die Ausbreitung der Psoriasis an vier verschiedenen Stellen der Körperoberfläche (Kopf, Rumpf, obere und untere Gliedmaße) sowie die Schwere von Erythem (Rötung), Desquamation (Schuppung) und Induration (Dicke) der Plaques für die jeweiligen Körperregion untersucht. In Tabelle 4-12 ist die Zusammensetzung des PASI dargestellt. Kopf, Rumpf, obere und untere Gliedmaßen werden getrennt voneinander auf Erythem, Induration und Desquamation untersucht. Der durchschnittliche Schweregrad eines jeden Merkmals in den vier Körperbereichen wird auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Anschließend werden die Schweregrade der Hautsymptome pro Körperregion aufaddiert, mit der betroffenen Fläche der jeweiligen Körperregion gewichtet und mit der gesamten Körperoberfläche in Verhältnis gesetzt. Die Körperregionen Kopf, obere Extremitäten, Rumpf und untere Extremitäten entsprechen jeweils ca. 10 %, 20 %, 30 % und 40 % der gesamten Körperoberfläche. Darauf basierend berechnet sich der PASI durch Verwendung der folgenden Formel:

$$\text{PASI} = 0,1 * (\text{EK} + \text{IK} + \text{DK}) * \text{FK} + 0,2 * (\text{EO} + \text{IO} + \text{DO}) * \text{FO} + 0,3 * (\text{ER} + \text{IR} + \text{DR}) * \text{AT} + 0,4 * (\text{EU} + \text{IU} + \text{DU}) * \text{FU}$$

Wobei E = Erythem; I = Induration; D = Desquamation; F = Fläche; K = Kopf; O = obere Extremitäten; R = Rumpf und U = untere Extremitäten.

Der PASI kann Werte von 0 (keine Anzeichen von Psoriasis) bis maximal 72 (sehr schwere Anzeichen) annehmen. Der PASI wurde in der EXCEED-Studie bei Patienten erhoben, welche bei Studienbeginn mit mindestens 3 % der Körperoberfläche (BSA) von Psoriasis betroffen waren. Für die Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation a1 mit einem BSA > 10 % und/oder PASI  $\geq$  10 herangezogen, was einer mittelschweren bis schweren Psoriasis entspricht.

Folgende Einzelheiten werden zusätzlich berücksichtigt:

- Der Hals zählt als Teil des Kopfes
- Die Achsel und die Leiste sind Teil des Oberkörpers
- Das Gesäß zählt als Teil der unteren Extremitäten

Tabelle 4-12: PASI Scoring Schema

| Körperregion                  | Erythem (E)<br>(Rötung) | Induration (I)<br>(Dicke) | Desquamation (D)<br>(Schuppung) | Flächen-Anteil (F)<br>(basierend auf tatsächlicher Fläche %)* |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|
| Kopf (K)                      | 0 = keine               | 0 = keine                 | 0 = keine                       | 0 = keine Beteiligung   |
|                               | 1 = leicht              | 1 = leicht                | 1 = leicht                      | 1 = > 0 bis < 10 %  |
|                               | 2 = moderat             | 2 = moderat               | 2 = moderat                     | 2 = 10 bis < 30 %   |
|                               | 3 = schwer              | 3 = schwer                | 3 = schwer                      | 3 = 30 bis < 50 %   |
|                               | 4 = sehr schwer         | 4 = sehr schwer           | 4 = sehr schwer                 | 4 = 50 bis < 70 %   |
|                               |                         |                           |                                 | 5 = 70 bis < 90 %<br>6 = 90 bis 100 %                         |
| Rumpf (R)                     | 0 = keine               | 0 = keine                 | 0 = keine                       | 0 = keine Beteiligung   |
|                               | 1 = leicht              | 1 = leicht                | 1 = leicht                      | 1 = > 0 bis < 10 %  |
|                               | 2 = moderat             | 2 = moderat               | 2 = moderat                     | 2 = 10 bis < 30 %   |
|                               | 3 = schwer              | 3 = schwer                | 3 = schwer                      | 3 = 30 bis < 50 %   |
|                               | 4 = sehr schwer         | 4 = sehr schwer           | 4 = sehr schwer                 | 4 = 50 bis < 70 %   |
|                               |                         |                           |                                 | 5 = 70 bis < 90 %<br>6 = 90 bis 100 %                         |
| Obere<br>Extremitäten<br>(O)  | 0 = keine               | 0 = keine                 | 0 = keine                       | 0 = keine Beteiligung   |
|                               | 1 = leicht              | 1 = leicht                | 1 = leicht                      | 1 = > 0 bis < 10 %  |
|                               | 2 = moderat             | 2 = moderat               | 2 = moderat                     | 2 = 10 bis < 30 %   |
|                               | 3 = schwer              | 3 = schwer                | 3 = schwer                      | 3 = 30 bis < 50 %   |
|                               | 4 = sehr schwer         | 4 = sehr schwer           | 4 = sehr schwer                 | 4 = 50 bis < 70 %   |
|                               |                         |                           |                                 | 5 = 70 bis < 90 %<br>6 = 90 bis 100 %                         |
| Untere<br>Extremitäten<br>(U) | 0 = keine               | 0 = keine                 | 0 = keine                       | 0 = keine Beteiligung   |
|                               | 1 = leicht              | 1 = leicht                | 1 = leicht                      | 1 = > 0 bis < 10 %  |
|                               | 2 = moderat             | 2 = moderat               | 2 = moderat                     | 2 = 10 bis < 30 %   |
|                               | 3 = schwer              | 3 = schwer                | 3 = schwer                      | 3 = 30 bis < 50 %   |
|                               | 4 = sehr schwer         | 4 = sehr schwer           | 4 = sehr schwer                 | 4 = 50 bis < 70 %   |
|                               |                         |                           |                                 | 5 = 70 bis < 90 %<br>6 = 90 bis 100 %                         |

\*Prozentsatz (kein Score) der betroffenen Körperregion (nicht des gesamten Körpers) wird erhoben

Eine klinisch relevante prozentuale Verbesserung des PASI um mindestens 75, 90 und 100 % gegenüber dem Ausgangsbefund, definiert als PASI75-, 90- oder 100-Response, wird sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Praxis genutzt, um individuelle Therapieziele zu definieren. Der PASI beschreibt eine messbare Objektivierung der Schwere der Hautsymptomatik und bezieht sich auf Parameter wie Rötung, Schuppung und Verdickung der Haut, die patientenrelevant sind, da sie von den Patienten gesehen und gefühlt werden (33).

Des Weiteren wird der PASI als Messinstrument in der deutschen Therapieleitlinie zur Psoriasis vulgaris empfohlen (34). Das ultimative Therapieziel ist laut dieser Leitlinie die „Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis“. Da dieses Therapieziel „derzeit realistischerweise nicht bei allen Patienten erreicht werden kann“ (34), wird eine PASI75-Response als sinnvoll erachtet und wurde in klinischen Studien meist als primärer Endpunkt verwendet. Zusätzlich werden höhere Therapieziele wie eine PASI90-Response oder ein absoluter PASI-Wert  $< 3$  genannt (34).

Das Erreichen eines absoluten PASI-Wertes  $\leq 3$  wurde in der EXCEED-Studie zusätzlich zu den PASI-Response-Raten erhoben. Ein absoluter PASI hat als Therapieziel große Vorteile in der klinischen Praxis, da er im Gegensatz zu den PASI-Response-Raten vom Schweregrad vor Behandlungsbeginn unabhängig ist. Wenn Therapien umgestellt und Ärzte gewechselt werden, ist somit keine retrospektive Erfassung der "Baseline" erforderlich, um das Ansprechen feststellen zu können. Um diesen für die Praxis relevanten Endpunkt auch in der EXCEED-Studie abzubilden, wurde er erhoben und wird in diesem Dossier dargestellt.

Darüber hinaus wird die Patientenrelevanz des PASI durch vorherige Nutzenbewertungen des G-BA belegt, in denen die partiellen Responderraten PASI75 und PASI90 zusätzlich zum PASI100 als patientenrelevant eingestuft wurden (30-32). Auch in der Nutzenbewertung von Ixekizumab in der Indikation PsA wurde der PASI zur Erfassung des Morbiditätsendpunkts Hautsymptomatik durch den G-BA als patientenrelevant anerkannt (18).

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 für den PASI pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

Zusätzlich zum PASI werden die Anteile an Patienten, welche in Woche 52 eine PASI75, PASI90-, PASI100-Response oder einen PASI von  $\leq 3$  erreichen als binäre Endpunkte dargestellt. Alle hier beschriebenen Analysen zum PASI waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

### ***Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzen durch den Patienten mittels VAS (Schmerz VAS)***

Die chronischen Schmerzen, welche die Patienten durch die entzündlichen Reaktionen unter anderem an den Gelenken verspüren, haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten (35). Aufgrund der hohen Patientenrelevanz dieses Endpunkts ist die Einschätzung der Schmerzen bezogen auf die PsA zudem Teil des Sets an Schlüssel-Outcomes bei der PsA, welches von der „Group for Research and Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA) entwickelt wurde (36). Der G-BA zählt

Schmerzen zudem zu den krankheitsbedingten patientenrelevanten Endpunkten bei PsA (37) und hat die Schmerz VAS bereits als Endpunkt bei der Behandlung von PsA im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab anerkannt (18).

Die Einschätzung der Schmerzen durch den Patienten erfolgt anhand einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS), welche von „keine Schmerzen“ bis „unerträgliche Schmerzen“ reicht. Dies erfolgt in Antwort auf die Frage: „Bitte geben Sie mit einem vertikalen Strich (|) auf der horizontalen Linie den stärksten Schmerz an, welchen Sie heute durch Ihre Psoriasis Arthritis hatten“.

Im Dossier wird für diesen Endpunkt die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 für pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

#### ***Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS (PatGA VAS)***

Die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten wird ebenfalls anhand einer 100 mm VAS durchgeführt. Um die patientenberichtete Einschätzung in Bezug auf die Krankheitsaktivität zu ermitteln, werden die Patienten aufgefordert, folgende Frage zu beantworten: "Berücksichtigen Sie alle Auswirkungen der Psoriasisarthritis auf Sie und geben Sie mit einem senkrechten Strich (|) durch die waagrechte Linie an, wie gut es Ihnen heute geht." Die Patienten markieren ihre Antwort auf diese Frage anhand eines senkrechten Strichs (|) durch die waagerechte Linie zwischen „sehr gut“ und „sehr schlecht“ an der Stelle, die ihrem Befinden am jeweiligen Tag entspricht.

Die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten wurde von Patienten und Ärzten als wichtiger, patientenrelevanter Endpunkt bei PsA bewertet (17). Zudem wurde er bereits vom G-BA als Endpunkt bei der Behandlung von PsA im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab anerkannt (18).

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

#### ***Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für PASDAS mittels VAS (PatGA PASDAS VAS)***

Die patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität, welche für den kombinierten Endpunkt PASDAS benötigt wird, basiert ebenfalls auf einer 100 mm VAS.

Die Patienten sollen folgende Frage beantworten: „Wie würden Sie Ihr Befinden in der vergangenen Woche bewerten, wenn Sie daran denken, wie sich Ihre PSORIASIS und Ihre ARTHRITIS insgesamt auf Sie ausgewirkt haben?“. Die Patienten markieren ihre Antwort auf diese Frage anhand eines senkrechten Strichs (|) durch die waagerechte Linie zwischen „ausgezeichnet“ und „schlecht“ an der Stelle, die ihrem Befinden in der letzten Woche entspricht.

Dieser Test liefert zuverlässige und valide Ergebnisse (38). Zudem zählt der G-BA die Krankheitsaktivität zu den krankheitsbedingten patientenrelevanten Endpunkten bei PsA (37).

Im Dossier wird für diesen Endpunkt die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

#### ***Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS (PhGA VAS)***

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt erfolgt mittels 100 mm VAS, welche von 0 (keine Krankheitsaktivität) bis 100 (maximale Krankheitsaktivität) reicht. Die Ärzte werden aufgefordert wie folgt vorzugehen: „Berücksichtigen Sie alle Aspekte der Krankheitsauswirkung auf Ihren Patienten/Ihre Patientin; geben Sie dann mit einem Strich auf der Skala an, wie gut sein/ihr Zustand heute ist.“

Dieser Endpunkt ist Bestandteil mehrerer kombinierter patientenrelevanter Endpunkte (ACR-Response, PASDAS, PsARC-Response) und wird als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der PsA angesehen (39). Im Dossier wird für diesen Endpunkt die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

#### ***Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke (Swollen Joint Count / Tender Joint Count, SJC / TJC)***

Ein Hauptmerkmal der PsA ist das Vorliegen einer entzündlichen Arthritis, welche sich in druckschmerzhaften und/oder geschwollenen Gelenken manifestiert (15). Das Zählen der davon betroffenen Gelenke ist daher eine anerkannte und geläufige Untersuchung bei PsA-Patienten in klinischen Studien (40). Ursprünglich wurde der Joint Count vom American College of Rheumatology (ACR) als Endpunkt für die rheumatoide Arthritis (RA) entwickelt (41). Dabei wird je nach Joint Count eine unterschiedliche Anzahl an Gelenken untersucht. Es wurde gezeigt, dass dieser Endpunkt auch für die PsA geeignet ist (42, 43).

Das Zählen der betroffenen Gelenke wird von unabhängigem und geschultem Studienpersonal durchgeführt. Wenn möglich, wurde bei allen Studienbesuchen die Untersuchung von derselben Person durchgeführt. In Tabelle 4-13 sind die Gelenke und deren Anzahl aufgelistet, welche bei den jeweiligen Joint Counts gezählt werden. Bei der Untersuchung auf Schwellung (SJC) werden die beiden Hüftgelenke nicht berücksichtigt. Daher sind diese Joint Counts im Vergleich zur Untersuchung auf Druckschmerz (TJC) um zwei Gelenke verringert. Druckschmerz und Schwellung an den Gelenken wird entweder als vorhanden (=1) oder nicht vorhanden gezählt (=0). Als Schwellung gelten synoviale Flüssigkeit und/oder eine Schwellung des weichen Gewebes, nicht jedoch ein knöcherner Überwuchs. Daktylitis eines Fingers oder Zehs zählt als ein geschwollenes und druckschmerzhaftes Gelenk.

Tabelle 4-13: Untersuchte Gelenke der verschiedenen Joint Counts

| Untersuchte Gelenke                        | Joint Count - Anzahl der untersuchten Gelenke |               |               |
|--|---|---------------|---------------|
|  | TJC78 / SJC76                                 | TJC68 / SJC66 | TJC28 / SJC28 |
| Schultergelenke                            | 2   | 2             | 2             |
| Ellenbogengelenke                          | 2   | 2             | 2             |
| Handgelenke                                | 2   | 2             | 2             |
| Kniegelenke                                | 2   | 2             | 2             |
| Metacarpophalangealgelenke                 | 10  | 10            | 10            |
| Proximale Interphalangealgelenke der Hände | 10  | 10            | 8             |
| Distale Interphalangealgelenke der Hände   | 8   | 8             | 2 (Daumen)    |
| Hüftgelenke <sup>a</sup>                   | (2)   | (2)           |               |
| Talotibialgelenke                          | 2   | 2             |               |
| Mittlere Tarsometatarsalgelenke            | 2   | 2             |               |
| Metatarsophalangealgelenke                 | 10  | 10            |               |
| Proximale Interphalangealgelenke der Füße  | 10  | 10            |               |
| Temporomandibulargelenke                   | 2   | 2             |               |
| Sternoklavikulargelenke                    | 2   | 2             |               |
| Acromioklavikulargelenke                   | 2   | 2             |               |
| Distale Interphalangealgelenke der Füße    | 8   |               |               |
| Primäre Carpometacarpalgelenke             | 2   |               |               |

a: Hüftgelenke werden beim SJC nicht berücksichtigt  
TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (Tender Joint Count); SJC: Anzahl geschwollener Gelenke (Swollen Joint Count)

Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ist gegeben, da er direkt die symptomatische Krankheitsaktivität in den Gelenken wiedergibt und von Patienten und Ärzten als wichtig gewertet wird (17). Des Weiteren wurde der 68/66-Joint Count bereits vom G-BA als Endpunkt bei der Behandlung von PsA im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab anerkannt (18).

Für verschiedene kombinierte Endpunkte in diesem Dossier wird eine unterschiedliche Anzahl an Gelenken berücksichtigt und mit weiteren Variablen kombiniert wie z.B. der Krankheitsaktivität oder dem allgemeinen Gesundheitszustand (vgl. Tabelle 4-11). Im Dossier werden der TJC78 und SJC76 für die Berechnung der ACR- und PsARC-Response verwendet. Des Weiteren sind der TJC68 und SJC66 Bestandteil des DAPSA-Index, mCPDAI, und PASDAS. Für den DAS28 und die EULAR-Response werden der TJC28 und SJC28 benötigt. Für den Endpunkt Minimal Disease Activity (MDA) darf höchstens ein druckschmerzhaftes oder geschwollenes Gelenk vorliegen (vgl. Tabelle 4-11). MDA wird als binärer Endpunkt dargestellt. Entsprechende weitere Variablen, die neben den Joint Counts bei kombinierten Endpunkten einfließen, werden bei dem jeweiligen kombinierten Endpunkt detailliert beschrieben.

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung aller Joint Counts zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

***Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)-Enthesitis Index***

Der SPARCC-Enthesitis Index ist ein validierter Score zur umfassenden klinischen Beurteilung der Enthesitis durch Untersuchung von insgesamt 16 Entesen mit hoher Sensitivität für Therapieeffekte (44, 45).

Es werden die folgenden Stellen jeweils an der rechten und linken Seite auf Druckschmerz untersucht und in die Berechnung des Scores aufgenommen: Trochanter Major, Quadrizeps-Insertion in den oberen Rand der Kniescheibe, Insertion der Patellasehne in den unteren Teil der Kniescheibe oder des tibialen Tuberkels, Insertion der Achillessehne in das Fersenbein, Insertion der Plantarfaszie in das Fersenbein, medialer und lateraler Epicondylus, Insertion des Supraspinatus in das Tuberculum majus humeri. Die addierte An- oder Abwesenheit (1/0) druckschmerzhafter Entesen resultiert in einem Gesamt-Score von 0 bis 16, wobei ein höherer Wert entsprechend eine größere Enthesitis-Last bedeutet. Eine Analyse von Mittelwertdifferenzen der Änderungen nach Baseline ist eine adäquate Operationalisierung, um klinisch relevante Unterschiede zu untersuchen. Zusätzlich stellt die Analyse des Anteils der Patienten, die einen SPARCC-Enthesitis Index von 0 erreichen, also keine druckschmerzhaften Entesen mehr haben, eine adäquate Operationalisierung dar, um die Zahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung zu ermitteln (46).

Die erfolgreiche Behandlung und damit Abwesenheit einer Enthesitis wird in den aktuellen Empfehlungen der EULAR als eines der Ziele innerhalb der „Treat-to-target“-Strategie angestrebt, um das gesetzte Therapieziel einer Remission oder alternativ eine geringe Krankheitsaktivität der PsA zu erreichen (23). Des Weiteren wird Enthesitis von Patienten und Ärzten als Bestandteil eines Sets an Schlüssel-Outcomes zu Messung von PsA in klinischen Studien gewertet (24). Die Patientenrelevanz des Endpunkts Enthesitis gemessen mittels SPARCC-Enthesitis Index ist somit gegeben.

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 für den SPARCC-Enthesitis Index pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

Zusätzlich zum SPARCC-Enthesitis Index wird der Anteil an Patienten, welcher in Woche 52 einen SPARCC-Enthesitis Index von 0 erreicht (kein Vorliegen einer Enthesitis) als binärer Endpunkt dargestellt.

***American College of Rheumatology (ACR)-Response***

Der kombinierte Endpunkt ACR-Response ist der bedeutendste und am weitesten verbreitete Endpunkt in der Indikation PsA. Ein Patient ist ACR20-Responder, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- Eine Verbesserung gegenüber Studienbeginn in der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (von 78) um mindestens 20 %
- Eine Verbesserung gegenüber Baseline in der Anzahl geschwollener Gelenke (von 76) um mindestens 20 %

- Eine Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 20 % in mindestens 3 der folgenden 5 Komponenten:
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS
  - Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzen durch den Patienten mittels VAS
  - HAQ-DI
  - Systemische Entzündung (gemessen als hsCRP oder als ESR)

Analog hierzu stellen ACR50 und ACR70 jeweils eine Verbesserung um mindestens 50 % bzw. 70 % bei der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke sowie bei mindestens 3 der 5 weiteren Komponenten dar.

Die EMA empfiehlt, den ACR in der Operationalisierung ACR20 als primären Endpunkt für die Untersuchung der Wirksamkeit in der PsA einzusetzen und weitere Operationalisierungen als sekundäre Endpunkte zu untersuchen (28). Als Folge dessen stellt ACR einen der am häufigsten und besten untersuchten Endpunkte für die Indikation PsA dar. Die ACR-Response ist als patientenrelevant anzusehen, da ihre Einzelkomponenten von Patienten als wichtige Endpunkte gewertet wurden (17) und des Weiteren Bestandteil des Sets an Schlüssel-Outcomes sind, welches von der GRAPPA entwickelt wurde (36).

Im Dossier werden die Anteile an Patienten, welche in Woche 52 ACR20-, ACR50- oder ACR70-Responder sind, als binäre Endpunkte dargestellt. Beide Studienarme werden mittels Odds Ratio, Relativem Risiko und Risikodifferenz miteinander verglichen. Für die Messung der systemischen Inflammation wird primär das hsCRP verwendet. Falls der Wert für das hsCRP fehlt, wird stattdessen die ESR verwendet.

#### ***Disease Activity in PsA (DAPSA)- Index***

Der DAPSA-Index ist ein validierter Endpunkt zur Erfassung der Krankheitsaktivität speziell in Bezug auf die periphere Arthritis bei Patienten mit PsA (47, 48).

Der kombinierte Score besteht aus diesen fünf Items: Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke von 66/68, Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität und der PsA-bezogenen Schmerzen sowie der systemischen Entzündung (gemessen mittels hsCRP). Der DPASA-Index wird durch Aufsummieren der Einzelkomponenten berechnet:

$$\text{DAPSA-Index} = \text{SJC66} + \text{TJC68} + \text{PatGA VAS} + \text{Schmerz VAS} + \text{hsCRP}$$

In einer Studie wurden Schwellenwerte für die verschiedenen Stadien der Krankheitsaktivität bis hin zur Remission definiert (48). Eine Remission liegt demzufolge vor, wenn der DAPSA-Index Werte  $\leq 4$  annimmt. Bei Werten  $\leq 14$  liegt eine geringe Krankheitsaktivität vor.

Dieser Endpunkt ist als patientenrelevant zu erachten, da er spezifisch für die Krankheitsaktivität von PsA-Patienten entwickelt und validiert wurde. Des Weiteren zählt der G-BA die Messung der Krankheitsaktivität zu den krankheitsbedingten patientenrelevanten Endpunkten bei PsA (37).

Im Dossier wird für den DAPSA-Index die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten dargestellt, welcher laut DAPSA-Index in Woche 52 eine Remission (DAPSA-Index  $\leq 4$ ) oder eine geringe Krankheitsaktivität (DAPSA-Index  $\leq 14$ ) aufweist.

### ***Disease Activity Score (DAS28) und European League Against Rheumatism (EULAR) Response Kriterium***

Der DAS28 und das zugehörige EULAR-Response Kriterium sind validierte Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (49, 50). Es wurde gezeigt, dass sie auf Patienten mit PsA übertragbar sind (14, 42).

Der DAS28 setzt sich zusammen aus den Komponenten Anzahl der druckschmerzhaften/geschwollenen Gelenke aus 28 Gelenken (TJC28/SJC28), Akute-Phase-Reaktion (gemessen als hsCRP oder ESR) und Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA VAS). Die beiden Formeln zur Berechnung des Scores lauten, je nach Verwendung von ESR bzw. hsCRP, wie folgt:

- $\text{DAS28-CRP} = 0,56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0,36 * \ln(\text{hsCRP}+1) + 0,014 * \text{PatGA VAS} + 0,96$
- $\text{DAS28-ESR} = 0,56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0,70 * \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{PatGA VAS}$

Ein DAS28  $> 5,1$  weist auf eine aktive Erkrankung hin. Der Schwellenwert für eine geringe Krankheitsaktivität ist als DAS28  $\leq 3,2$  definiert, derjenige für eine Remission als DAS28  $< 2,6$  (51).

Darüber hinaus kombiniert das EULAR-Response Kriterium die Krankheitsaktivität gemessen durch den DAS28 zu einem festen Zeitpunkt mit der Veränderung der Krankheitsaktivität zwischen zwei Messzeitpunkten. Dadurch kann mit Hilfe des EULAR-Response Kriteriums z. B. eine Verbesserung der Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf eine Therapie gemessen werden. Beim EULAR-Response Kriterium werden die Patienten basierend auf ihren erreichten DAS28-Werten eingeteilt in „gute Responder“, „moderate Responder“ oder „Non-Responder“ (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: EULAR-Response Kriterien

| DAS28 in Woche 52 | DAS28 Verbesserung gegenüber Baseline |                   |                |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------|----------------|
|                   | $> 1,2$                               | $0,6 - 1,2$       | $< 0,6$        |
| $< 3,2$           | gute Response                         | moderate Response | keine Response |
| $3,2 - 5,1$       | moderate Response                     | moderate Response | keine Response |
| $> 5,1$           | moderate Response                     | keine Response    | keine Response |

Der DAS28 und das EULAR-Response Kriterium sind als patientenrelevant anzusehen, da ihre Einzelkomponenten von Patienten als wichtige Endpunkte gewertet wurden (17) und des Weiteren Bestandteil des Sets an Schlüssel-Outcomes sind, welches von der GRAPPA

entwickelt wurde (36). Darüber hinaus wird die Krankheitsaktivität gemessen, welche der G-BA zu den krankheitsbedingten patientenrelevanten Endpunkten bei PsA zählt (37).

Im Dossier wird primär der DAS28-CRP für die Analyse verwendet und der DAS28-ESR sekundär, falls für einen Patienten kein hsCRP-Wert vorliegt. Falls darüber hinaus eine der Messkomponenten fehlt, wird der DAS28 als fehlend gewertet.

Im Dossier wird für den DAS28 die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

Zusätzlich wird der Anteil an Patienten dargestellt, welcher laut den oben definierten Schwellenwerten in Woche 52 eine EULAR – geringe Krankheitsaktivität aufweist ( $\text{DAS28} \leq 3,2$ ) sowie der Anteil der Patienten mit einer EULAR – Remission ( $\text{DAS28} < 2,6$ ). Für das EULAR-Response Kriterium wird der Anteil an Patienten dargestellt, welcher in Woche 52 laut Tabelle 4-14 eine moderate bis gute Response gegenüber Baseline aufweist.

### ***modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)***

Der Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI) ist ein validiertes Instrument zur Erhebung des Schweregrads der PsA. Hierzu erfolgt eine Klassifizierung der Krankheitsschwere von fünf Domänen der PsA (periphere Gelenke, Haut, Enthesitis, Daktylitis und Wirbelsäule/Rücken) in „nicht betroffen“ (=0), „leicht“ (=1), „mittel“ (=2) und „schwer“ (=3) anhand validierter Endpunkte, die sowohl das Ausmaß als auch die für Patienten resultierende Einschränkung mit einbeziehen (52). Jede Domäne trägt 0 bis 3 Punkte zu einem Gesamt-Index von 0 bis 15 bei. Im modified CPDAI (mCPDAI) erfolgt die Klassifizierung der PsA ohne Berücksichtigung von Rückenbeschwerden (Tabelle 4-15) (53).

Tabelle 4-15: Zusammensetzung des mCPDAI

| <b>Domäne</b>              | <b>Nicht betroffen (0)</b>                 | <b>Leicht (1)</b>                                | <b>Mittel (2)</b>   | <b>Schwer (3)</b>                         |
|----------------------------|--|--|---|---|
| <b>Periphere Arthritis</b> | TJC68 und SJC66 = 0                        | TJC68 oder SJC66 $\leq 4$ ; und HAQ-DI $< 0,5^*$ | TJC68 oder SJC66 $\leq 4$ und HAQ-DI $> 0,5$ ; oder TJC68 oder SJC66 $> 4$ und HAQ-DI $< 0,5$ | TJC68 oder SJC66 $> 4$ und HAQ-DI $> 0,5$ |
| <b>Haut-erkrankung</b>     | PASI = 0                                   | PASI $\leq 10$ und DLQI $\leq 10$                | PASI $\leq 10$ und DLQI $> 10$ ; or PASI $> 10$ und DLQI $\leq 10$                            | PASI $> 10$ und DLQI $> 10$               |
| <b>Enthesitis</b>          | Kein Vorliegen einer Enthesitis (laut LEI) | LEI $\leq 3$ Stellen; HAQ-DI $< 0,5$             | LEI $\leq 3$ Stellen und HAQ-DI $> 0,5$ ; oder LEI $> 3$ Stellen und HAQ-DI $< 0,5$           | LEI $> 3$ und HAQ-DI $> 0,5$              |
| <b>Daktylitis</b>          | Kein Vorliegen einer Daktylitis (laut LDI) | DC $\leq 3$ ; HAQ-DI $< 0,5$                     | DC $\leq 3$ und HAQ-DI $> 0,5$ ; oder DC $> 3$ und HAQ-DI $< 0,5$                             | DC $> 3$ und HAQ-DI $> 0,5$               |

\*Health Assessment Questionnaire (HAQ) nur gewertet, wenn klinische Manifestation der Domäne vorhanden (Gelenk/Enthesitis/Daktylitis).  
mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DC: Dactylitis Count; TJC: Tender Joint Count; SJC: Swollen Joint Count

Die Beurteilung der vier mCPDAI-Domänen reicht jeweils von 0 (nicht betroffen) bis 3 (schwer), so dass sich insgesamt ein Score-Bereich von 0 bis 12 ergibt. Die Formel zur

Berechnung lautet wie folgt:

$mCPDAI = \text{Periphere Arthritis (TJC68/SJC66 und HAQ-DI)} + \text{Hauterkrankung (PASI und DLQI)} + \text{Enthesitis (LEI und HAQ-DI)} + \text{Daktylitis (DC und HAQ-DI)}$

Eine Analyse von Mittelwertdifferenzen der Änderungen nach Baseline ist eine adäquate Operationalisierung, um klinisch relevante Unterschiede zu untersuchen. Eine sehr geringe Krankheitsaktivität besteht bei einem CPDAI von 2 oder weniger (54). Daher ist das Erreichen eines Wertes von 2 oder weniger eine adäquate Operationalisierung einer mCPDAI-Response.

Der mCPDAI ist als patientenrelevant anzusehen, da seine Einzelkomponenten von Patienten als wichtige Endpunkte gewertet wurden (17) und des Weiteren Bestandteil des Sets an Schlüssel-Outcomes sind, welches von der GRAPPA entwickelt wurde (36). Darüber hinaus wird die Krankheitsaktivität gemessen, welche der G-BA zu den krankheitsbedingten patientenrelevanten Endpunkten bei PsA zählt (37).

Im Dossier wird für den mCPDAI die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten dargestellt, die in Woche 52 eine geringe Krankheitsaktivität ( $mCPDAI \leq 2$ ) aufweisen.

### ***Minimal Disease Activity (MDA)***

Laut den Empfehlungen der EULAR und GRAPPA ist bei der Behandlung von PsA-Patienten das primäre Therapieziel, eine Remission oder minimale Krankheitsaktivität zu erreichen (23, 55). Der Krankheitsstatus „Minimal Disease Activity“ (MDA) wurde als Endpunkt speziell für die PsA entwickelt und validiert (56, 57).

Die MDA umfasst 7 Variablen, welche verschiedene Manifestationen der PsA widerspiegeln, und ist ein dichotomes Outcome zur Messung des Krankheitsstatus zu einem bestimmten Zeitpunkt. Patienten erreichen eine geringe Krankheitsaktivität (MDA), wenn sie fünf von sieben der folgenden Kriterien erfüllen und eine sehr geringe Krankheitsaktivität (Very low disease activity, VLDA), wenn sie alle erfüllen:

- 1) Anzahl druckschmerzhafter Gelenke von  $78 \leq 1$
- 2) Anzahl geschwollener Gelenke von  $76 \leq 1$
- 3)  $PASI \leq 1$  oder  $BSA \leq 3$
- 4) Schmerz VAS  $\leq 15$
- 5) PatGA VAS  $\leq 20$
- 6)  $HAQ-DI \leq 0,5$
- 7) Druckschmerzhafte Enthesitis-Punkte (gemessen mittels LEI)  $\leq 1$

Die MDA ist als patientenrelevant anzusehen, da alle ihre Einzelkomponenten von Patienten als wichtige Endpunkte gewertet wurden (17) und des Weiteren Bestandteil des Sets an Schlüssel-Outcomes sind, welches von der GRAPPA entwickelt wurde (36). Darüber hinaus wird die Krankheitsaktivität gemessen, welche der G-BA zu den krankheitsbedingten patientenrelevanten Endpunkten bei PsA zählt (37). In der Nutzenbewertung von Ixekizumab zur Behandlung von PsA wurde die MDA bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt

(18). Im Dossier wird jeweils der Anteil an Patienten dargestellt, die in Woche 52 eine MDA oder eine VLDA laut den oben genannten Kriterien erreichen.

### ***Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)***

Der Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) ist ein neuer kombinierter Endpunkt, der speziell entwickelt und validiert wurde, um die Krankheitsaktivität der PsA im klinischen Alltag korrekt zu erfassen (58, 59). Er wird aus folgenden Komponenten zusammengesetzt und kann Werte von 0 bis 10 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität widerspiegeln:

- 1) Globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhGA VAS)
- 2) Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für den Endpunkt PASDAS (PatGA PASDAS VAS)
- 3) Der körperliche Summenscore des SF-36 (SF-36 – PCS)
- 4) Anzahl der geschwollenen Gelenke von 66 (SJC66)
- 5) Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke von 68 (TJC68)
- 6) Leeds Enthesitis Index (LEI)
- 7) Die Anzahl der druckschmerzhaften Finger und Zehen mit Daktylitis (Tender Dactylitis Count [TDC]<sup>7</sup>)
- 8) Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)

Die Formel zur Berechnung des PASDAS lautet wie folgt:

$$\text{PASDAS} = (((0,18 * \sqrt{\text{PhGA VAS}}) + (0,159 * \sqrt{\text{PatGA VAS}}) - (0,253 * \sqrt{\text{SF36} - \text{PCS}}) + (0,101 * \ln(\text{SJC66} + 1)) + (0,048 * \ln(\text{TJC68} + 1)) + (0,23 * \ln(\text{LEI} + 1)) + (0,377 * \ln(\text{TDC} + 1)) + (0,102 * \ln(\text{hsCRP} + 1)) + 2) * 1,5$$

Falls weniger als 66 oder 68 der Gelenke für den 66/68-Joint Count zur Verfügung stehen, so wird die Anzahl der geschwollenen/druckschmerzhaften Gelenke proportional auf 66/68 Gelenke hochgerechnet. Falls eine der Komponenten zur Berechnung des PASDAS fehlt, so wird der PASDAS als fehlend gewertet. Ein Gelenk wird für den TDC berücksichtigt, wenn Daktylitis und gleichzeitig Druckschmerz vorliegt.

Der PASDAS zeigte von allen kombinierten Endpunkten die beste Sensitivität und Spezifität bei der Vorhersage klinisch relevanter Krankheitsaktivität, die in der Routine zu einem Therapiewechsel führte (58, 59). Daher ist der PASDAS ein patientenrelevanter Endpunkt zur Erhebung der Morbidität. Eine Analyse von Mittelwertdifferenzen der Änderungen nach Baseline ist eine adäquate Operationalisierung, um klinisch relevante Unterschiede zu untersuchen. Zusätzlich liegen validierte Kriterien für eine gute, eine moderate und eine schlechte Response vor (59). Die PASDAS-Response ergibt sich aus der Kombination des

<sup>7</sup> Da der TDC Bestandteil des PASDAS ist, wurde er als gesonderte Variable ausgewertet. Der TDC ist in stärkerer Differenzierung bereits im LDI enthalten und liefert somit keine zusätzliche Information. Die Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber in Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt.

finalen PASDAS und der Verbesserung des PASDAS gegenüber Baseline wie in Tabelle 4-16 dargestellt.

Tabelle 4-16 Response-Kriterien für PASDAS

| Finaler PASDAS       | Verbesserung des PASDAS gegenüber Baseline |                      |            |
|----------------------|--|----------------------|------------|
|                      | $\geq 1,6$                                 | $< 1,6$ aber $> 0,8$ | $\leq 0,8$ |
| $\leq 3,2$           | gut  | moderat              | schlecht   |
| $> 3,2$ aber $< 5,4$ | moderat                                    | moderat              | schlecht   |
| $\geq 5,4$           | moderat                                    | schlecht             | schlecht   |

Im Dossier wird für den PASDAS die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich zum PASDAS wird der Anteil an Patienten als binärer Endpunkt dargestellt, welcher in Woche 52 eine gute oder moderate bis gute Response laut oben dargestellter Tabelle aufweist.

#### ***Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)***

Patienten werden nach den Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) als Responder definiert, wenn sie eine Verbesserung gemäß zwei der unten genannten vier Kriterien erreichen (wobei mindestens ein Faktor ein Joint Count sein muss) und sich zugleich in den anderen zwei Domänen nicht verschlechtern (42):

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS
  - eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 20 von 100 mm der VAS
  - eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 20 von 100 mm
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS
  - eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 20 von 100 mm
  - eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 20 von 100 mm
- Anzahl geschwollener Gelenke (von 76)
  - eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 30 %
  - eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 30 %
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (von 78)
  - eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 30 %
  - eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 30 %

Die PsARC-Response wurde in mehreren Zulassungsverfahren erfolgreich als primärer und sekundärer Endpunkt eingesetzt und in diesem Rahmen weiterentwickelt (60-62). Da sie aus Komponenten besteht, die im Einzelnen patientenrelevant sind, ist die PsARC-Response insgesamt ebenfalls ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Operationalisierung, die sowohl eine relevante Verbesserung in mindestens zwei Domänen als auch eine gleichzeitige Nicht-

Verschlechterung in anderen Domänen für die Response erfordert, ist geeignet, Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung zu identifizieren (15, 42).

Im Dossier wird der Anteil an Patienten dargestellt, welcher in Woche 52 laut den oben genannten Kriterien als PsARC-Responder eingestuft wird. Die PsARC-Response wird nicht berechnet, falls eine der vier Komponenten fehlt.

### ***Work Productivity and Activity Impairment-General Health (WPAI-GH)***

Der Work Productivity and Activity Impairment-General Health (WPAI-GH) Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten während der letzten sieben Tage (63). Der Fragebogen misst die Auswirkungen des Gesundheitszustandes auf die Fähigkeit zu arbeiten und die Alltagsaktivitäten zu bewältigen, einschließlich erbrachter Arbeitsstunden. Die WPAI-GH-Scores ergeben sich aus den folgenden 6 Fragen (F1-F6), wobei sich F2-F6 auf die vorangehenden 7 Tage beziehen:

- F1) Derzeitig berufstätig
- F2) Anzahl der Stunden an Arbeitszeit, welche versäumt wurden wegen gesundheitlicher Probleme
- F3) Anzahl der Stunden an Arbeitszeit, welche versäumt wurden wegen anderer Gründe
- F4) Anzahl der Stunden an Arbeitszeit (tatsächlich gearbeitet)
- F5) Ausmaß der Produktivitätseinschränkung bei der Arbeit wegen gesundheitlicher Probleme
- F6) Ausmaß der Produktivitätseinschränkung bei regulären unbezahlten Aktivitäten wegen gesundheitlicher Probleme

Die im Dossier präsentierten Endpunkte wurden aus den Angaben zu den oben aufgeführten Fragen (F1 bis F6) wie in Tabelle 4-17 angegeben berechnet (Prozentangaben).

Tabelle 4-17: Berechnung der WPAI-GH-Subscores

| <b>WPAI-GH-Subscore</b>   | <b>Formel</b>  |
|---|--|
| Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund gesundheitlicher Probleme (Absentismus)                       | $\frac{F2}{F2+F4} * 100$   |
| Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme (Präsentismus)         | $\frac{F5}{10} * 100$  |
| Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund gesundheitlicher Probleme (Absentismus + Präsentismus) | $\left[ \frac{F2}{F2+F4} + 1 - \frac{F2}{F2+F4} * \frac{F5}{10} \right] * 100$ |
| Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund gesundheitlicher Probleme           | $\frac{F6}{10} * 100$  |

In den angegebenen Formeln entsprechen die Angaben F2-F6 jeweils dem Ergebnis der Fragen 2-6 (F2-F4: Angabe in Stunden, F5-F6: Angabe eines Wertes auf einer Skala von 0-10)

Die Subscore Absentismus, Präsentismus und Absentismus + Präsentismus werden nur für diejenigen Patienten ausgewertet, welche zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis stehen.

Im Dossier wird jeweils die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 für die Subscores „Verpasste Arbeitszeit (Absentismus)“, „Beeinträchtigung während der Arbeit (Präsentismus)“, „Gesamtarbeitsbeeinträchtigung (Absentismus + Präsentismus)“ und „Aktivitätsbeeinträchtigung“ angegeben. Das Gesamtergebnis wird als Prozent der Beeinträchtigung angegeben. Dabei stehen höhere Zahlen für eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität.

### **Lebensqualität**

Bei der Lebensqualität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierten Nutzendimension (7). Da PsA eine chronische Erkrankung ist, geht sie sehr oft mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher (35). Diese entsteht insbesondere aufgrund der körperlichen Haut- und Arthritis-Symptome (z. B. Juckreiz, schmerzende Gelenke), der Stigmatisierung und des chronischen Krankheitsverlaufes (27). Von besonderer Bedeutung sind Beeinträchtigungen, die z. B. durch Schlafstörungen, negative Körperwahrnehmung und reduzierte Arbeitsproduktivität entstehen, da sie sich direkt auf die Teilhabe am sozialen Leben auswirken können. Zudem leiden Patienten häufig unter psychosozialen Problemen (64). 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.

### ***Dermatology Life Quality Index (DLQI)***

Der DLQI ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Messung der indikationsspezifischen Lebensqualität bei Hauterkrankungen (65). Er ist validiert und sensitiv für Änderungen in der Lebensqualität von dermatologischen Patienten (66, 67).

Der Fragebogen umfasst zehn Punkte zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Für jedes Item gibt es vier Antwortmöglichkeiten von 0 („überhaupt nicht“ oder „nicht relevant“) bis 3 („sehr stark“), welche sich auf die letzte Woche beziehen. Der Gesamt-Score kann demnach Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten. Falls 2 oder mehr der Fragen nicht beantwortet wurden, so wird der Score nicht berechnet. 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 (68). Das Erreichen einer DLQI-0/1-Response wurde außerdem als Ziel für die Behandlung der Psoriasis in die Leitlinie aufgenommen (34). Zudem wurde der DLQI als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab zur Behandlung von PsA bereits akzeptiert (18). Somit ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben.

Im Dossier wird für den DLQI die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten

Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten dargestellt, welcher in Woche 52 als Responder gilt (DLQI = 0/1).

### ***EuroQoL 5-dimension 5-level Questionnaire (EQ-5D-5L)***

Der EQ-5D-5L ist ein generisches, validiertes und weit verbreitetes Messinstrument zur Erfassung der selbstberichteten Lebensqualität von Patienten, das von der 1987 gegründeten EuroQol Group, einer internationalen interdisziplinären Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegern und Soziologen entwickelt wurde (69, 70). Im Jahr 2009 führte die EuroQol Group den erweiterten Fragebogen EQ-5D-5L ein (71).

Der Fragebogen des EQ-5D-5L ist vom Patienten selbst auszufüllen und in zwei unterschiedliche Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt umfasst die folgenden fünf Dimensionen:

- Mobilität
- Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen
- Alltägliche Tätigkeiten
- Schmerzen/körperliche Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Pro Dimension gibt es ein Item, welches die Patienten auf einer 5-Punkte-Skala bewerten („keine Probleme“, „leichte Probleme“, „mäßige Probleme“, „große Probleme“, „nicht in der Lage“). Die vom Patienten bewerteten Items werden mit einer standardisierten Berechnungslogik in einen Indexwert übertragen, welcher den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegelt.

Der zweite Abschnitt des EQ-5D-5L misst den selbstbewerteten allgemeinen Gesundheitszustand mittels einer vertikalen visuellen Analogskala (VAS), wobei 100 die „beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ repräsentiert und 0 die „schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“. Die Patienten werden aufgefordert, ihren momentanen Gesundheitszustand bezogen auf den jeweiligen Tag zu bewerten, indem sie eine Markierung auf der Skala einzeichnen.

Der EQ-5D-5L VAS-Score wurde als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung von Ixekizumab zur Behandlung von PsA bereits akzeptiert (18). Da laut IQWiG der EQ-5D-5L Index nicht dazu geeignet ist, den Gesundheitszustand zu bewerten, wird dieser Index nicht für dieses Dossier herangezogen, sondern nur der EQ-5D-5L VAS-Score (72).

Im Dossier wird für den EQ-5D-5L VAS-Score die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen.

### **Short Form Health Survey 36 (SF-36)**

Der SF-36 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien. Er wurde außerdem zur Verwendung bei Patienten mit PsA validiert (73).

Mit 36 Fragen, die sich auf den Zeitraum der letzten Woche beziehen, werden 8 Dimensionen der Gesundheit abgebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentale Gesundheit (74). In der EXCEED-Studie wurde Version 2 des SF-36 Fragebogens verwendet (SF-36 v2).

Es werden zwei Summen-Scores, für die mentalen und körperlichen Komponenten, berechnet: der „Physical Component Summary-“ (PCS-)Score und der „Mental Component Summary-“ (MCS-)Score. Die 8 Dimensionen des SF-36 haben einen Wertebereich von 0 bis 100 und fließen mit unterschiedlicher Gewichtung in den PCS- bzw. MCS-Score ein (74). 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. Responder wurden 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 (75). Für den MCS-Score wird in dem Manual eine MID von 4,6 und für den PCS-Score eine MID von 3,8 empfohlen (Kapitel 10, S. 177). Zudem wurde in einer kleinen PsA-Population (n = 17) 3,74 für eine Verbesserung im PCS-Score und 1,77 für eine Verbesserung im MCS-Score als minimal relevante Schwellenwerte angegeben (76). Die in diesem Dossier gewählte Responder-Schwelle von 5 Punkten für die Summenskalen liegen höher als die vom Hersteller empfohlene MID für individuelle Response und sind somit als patientenrelevant zu betrachten.

Darüber hinaus wurde vom G-BA eine Relevanzschwelle von  $\geq 5$  für die Summenskalen des SF-36 im Rahmen der Nutzenbewertung von Baricitinib in der rheumatoiden Arthritis (77) sowie auch bereits für Secukinumab in der Psoriasis (78) als geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen. Um all dies zu berücksichtigen, wird in diesem Dossier eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte im MCS- und PCS-Score als eine im Vergleich zur Literatur konservativere MID angenommen. Eine Verbesserung um mindestens 2,5 Punkte in den Summenskalen wird ebenfalls dargestellt, da diese präspezifiziert war.

Im Dossier wird für die 8 Domänen des SF-36 sowie für die MCS und PCS jeweils der Score berechnet und die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt sowie die Differenz der mittleren adjustierten Veränderung zwischen den Studienarmen. Zusätzlich werden die Anteile an Patienten dargestellt, welche in Woche 52 eine Verbesserung im PCS- und MCS-Score um mindestens 2,5 bzw. 5 Punkte aufweisen.

## **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 (79). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (6). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse sowie die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studien- oder Behandlungsabbruch führten, bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention Secukinumab und der Vergleichstherapie Adalimumab ab. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß internationaler Standards mittels MedDRA-Kodierung erfasst und gemäß der in Abschnitt 4.3.1.3.1 geforderten Kriterien ergänzend zur detaillierten Betrachtung nach SOC bzw. PT und Schweregrad (leicht, mittel, schwer) ausgewertet. Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse werden zusätzlich unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse dargestellt. Zudem werden die unerwünschten Ereignisse, die im RMP der EMA als relevante Risiken identifiziert wurden, dargestellt.

Die Schweregrade der unerwünschten Ereignisse wurden wie folgt klassifiziert:

- Leicht: in der Regel vorübergehender Natur; keine Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten
- Mittel: mittelmäßige Beschwerden und Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten
- Schwer: Verhinderung der alltäglichen Aktivitäten

## **Darstellung der Ergebnisse**

### ***Studienpopulation***

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie EXCEED.

Dabei werden die Ergebnisse einer Teilpopulation der EXCEED-Studie aufgeführt, welche zu Studienbeginn eine mittelschwere bis schwere Psoriasis in Anlehnung an die EMA-Vorgaben (29) aufwies definiert als: BSA > 10 % und/oder PASI ≥ 10. Dieses Patientenkollektiv entspricht einer Teilpopulation aus der vom G-BA definierten Subpopulation a (Teilpopulation a1) (vgl. Tabelle 4-8):

- Subpopulation a (gemäß G-BA (3)):  
Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Im Dossier dargestellte Teilpopulation a1:  
Patienten aus Subpopulation a mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Studienbeginn

## Statistik

Es wurden folgende Analysesets für die Ergebnisauswertung definiert:

- 1) Randomized Set (RAN): Das RAN ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden. Fälschlicherweise randomisierte Patienten werden ausgeschlossen.
- 2) Full Analysis Set (FAS): Das FAS umfasst alle Patienten des RAN, welche einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurden. Nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip werden Patienten laut ihrer zu Studienbeginn zugeordneten Behandlung analysiert.
- 3) Safety Set: Das Safety Set umfasst alle Patienten, welche während der Behandlungsphase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden laut der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

In der untersuchten Teilpopulation a1 waren alle drei der oben genannten Analysesets identisch.

Die Ergebnisse der Studie werden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, werden das 95 % - KI und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post-hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wird eine statistische Signifikanz angenommen.

Für kategorielle Variablen werden neben der absoluten Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses die Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) angegeben. Das OR wurde dabei mittels logistischer Regression berechnet. Für das RR und die RD ergaben sich Intervallschätzer und p-Wert basierend auf einer Approximation durch die Normalverteilung. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. Punktschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte der Imputationen wurden gemäß der Rubin'schen Regel kombiniert.

Für kontinuierliche Variablen werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittlere adjustierte Veränderung mit Standardfehler sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz mit dazugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Es wurde ein Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) zugrunde gelegt, in das für jeden Patienten die Werte jeweils aller vorhandenen Visiten eingingen. Eine darüber hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SAS Version 9.2 durchgeführt.

### *Kovariaten in Modellen*

In den Regressionsmodellen wurden analog zu den im CSR (Clinical Study Report) dargestellten Analysen jeweils geeignete Kovariablen berücksichtigt. Die genaue Beschreibung der jeweils eingeschlossenen Variablen findet sich in den Fußnoten zu den jeweiligen Ergebnistabellen.

Sofern nicht anders angegeben entstammen alle dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur EXCEED-Studie (siehe Anhang 1 zu Modul 4B).

### 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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>8</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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<sup>9</sup> 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 geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>10, 8</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse

---

<sup>8</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), 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 ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich zur zVT vorliegt.

#### 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.*

In der EXCEED-Studie wurden Patienten mit aktiver PsA eingeschlossen, für die ein unzureichendes Ansprechen auf und/oder eine Unverträglichkeit von DMARDs vorlag. Das Anwendungsgebiet von Secukinumab umfasst formal nur Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs, nicht jedoch Patienten, für die lediglich eine Unverträglichkeit von DMARDs vorlag. Da in dieser Population keine anderen Studienergebnisse zu erwarten sind, wurde dieses Kriterium bei der Selektion der Population für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Um jedoch bestätigen zu können, dass die Ergebnisse von diesem Kriterium unabhängig sind, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen ein unzureichendes Ansprechen entweder in der Vorgeschichte dokumentiert war, oder die zu Studienbeginn die für den Einschluss erforderliche hohe Krankheitsaktivität aufwiesen, obwohl sie aktuell mit einem DMARD behandelt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse inklusive zugehöriger Subgruppenanalysen sind in Anhang 2 zu Modul 4B dargestellt. In Tabelle 4-173 im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 sind die Ergebnisse von Haupt- und Sensitivitätsanalyse gegenübergestellt (Effektschätzer, KI und p-Werte).

#### 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.*

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden Subgruppen analysiert. Alle Subgruppen waren gemäß Studien-SAP (80) präspezifiziert:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

- Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Definition 2<sup>11</sup> in den USA) (ja; nein)
- Lymphozytenzahl zu Studienbeginn ( $\leq$  Median;  $>$  Median<sup>12</sup>)
- Enthesitis zu Studienbeginn gemäß LEI (ja; nein)
- Gen-Variante HLA-DQA1\*05 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs111937633 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs11726476 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs10609046 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs8007401 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs7349145 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs539495622 / rs10555659<sup>13</sup> (Träger; Nicht-Träger)
- Genetischer Varianten-Score (niedrig; hoch)
- Genetische Variante rs10891185 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs12065362 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs11721988 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs7787032 (Träger; Nicht-Träger)

Präspezifizierte Subgruppen, welche nicht analysiert wurden:

- Krankheitsschwere (PASDAS  $\leq$  3,2; 3,2 < PASDAS < 5,4; PASDAS  $\geq$  5,4 gemäß Helliwell et al. (59))
- Land / Region (Amerika, Asien, Australien, Europa)
- Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Definition 1<sup>14</sup> gemäß EMA (29)) (ja; nein)
- Vorhandensein von Antikörpern gegen die Studienmedikation (nicht vorhanden; vorhanden)

Die Einteilung der Krankheitsschwere wird gemäß Helliwell et al. (59) definiert, wobei PASDAS-Werte  $\leq$  3,2 einer geringen, PASDAS-Werte < 5,4 und  $>$  3,2 einer mittleren und PASDAS-Werte  $\geq$  5,4 einer hohen Krankheitsaktivität entsprechen. Bei der Auswertung nach Krankheitsschwere werden die unteren beiden Kategorien (PASDAS  $\leq$  3,2 und 3,2 < PASDAS < 5,4) in eine Gruppe zusammengefasst, um eine Gruppengröße  $\geq$  10 Patienten zu erreichen. Die Subgruppenauswertungen nach Land / Region, nach Vorhandensein von Antikörpern gegen die Studienmedikation und nach mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Definition 1) konnten nicht durchgeführt werden, da die Gruppengrößen teilweise < 10 Patienten betragen. Das Subgruppenmerkmal Land konnte auch nach größerer Definition durch Zusammenfassung der Länder in Regionen (Amerika, Asien, Australien, Europa) nicht durchgeführt werden, da auch hier die Gruppengrößen teilweise < 10 Patienten betragen. Das Vorhandensein von Antikörpern

---

<sup>11</sup> Definition 2: BSA  $\geq$  10 % und PASI  $\geq$  12

<sup>12</sup> Da im statistischen Analyseplan kein Trennkriterium beim Subgruppenmerkmal Lymphozytenzahl zu Studienbeginn angegeben wurde, wird der Median als Trennkriterium für dieses Dossier definiert.

<sup>13</sup> Beide Bezeichnungen repräsentieren dieselbe identische genetische Variante. rs10555659 ist eine veraltete Bezeichnung und rs539495622 die neue Bezeichnung.

<sup>14</sup> Definition 1: BSA > 10% oder PASI  $\geq$  10

gegen die Studienmedikation (Secukinumab und Adalimumab) wurde mittels eines Immunogenitäts-Tests (Meso Scale Discovery Bridging Assay) zu Studienbeginn evaluiert.

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 × Subgruppenvariable erweitert. Ein p-Wert < 0,05 für den Interaktionsterm zeigt eine mögliche Effektmodifikation an. Für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden keine Subgruppenanalysen für die Schweregrade leicht und mittel durchgeführt, sondern nur für den Schweregrad schwer und unabhängig vom Schweregrad.

Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang 1 zu Modul 4B zu entnehmen.

### Erklärung zu den genetischen Subgruppen

Bereits in vorherigen Studien von Novartis wurde nach genetischen Varianten in bestimmten DNA-Abschnitten gesucht. Sie sollten als genetische Marker dienen, um schon vor Therapiebeginn Patienten identifizieren zu können, welche besser auf eine Therapie mit Secukinumab ansprechen im Vergleich zu Patienten, welche nicht Träger der genetischen Variante sind. Novartis hat Proben von vorherigen Secukinumab-Studien verwendet und mehrere vielversprechende Kandidaten für genetische Variationen identifiziert, welche mit einem positiven Ansprechen auf die Behandlung möglicherweise assoziiert sind.

Diese präspezifizierten Kandidaten wurden für die weitere Untersuchung in der EXCEED-Studie ausgewählt, um ihren prädiktiven Nutzen zu bestätigen. Darüber hinaus wurde für jeden präspezifizierten Kandidaten einer genetischen Variation eine weitere genetische Variante als alternativer Indikator identifiziert, welche sich in einem nahegelegenen DNA-Abschnitt befindet und daher häufig gemeinsam vererbt wird.

In den im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen wird das Therapie-Ansprechen von Patienten, welche Träger einer bestimmten genetischen Variante sind, verglichen mit dem Therapie-Ansprechen von Patienten, welche die häufigste („normale“) Version des genetischen Codes an dieser Stelle aufweisen (Nicht-Träger der Variante). Hierbei wurden die Hauptkandidaten und die zusätzlich gewählten in der Nähe liegenden Kandidaten gleichermaßen herangezogen (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Untersuchte genetischen Varianten

| Hauptkandidaten        | In der Nähe liegende Kandidaten                  |
|------------------------|--|
| rs539495622/rs10555659 | rs10891185                                       |
| rs111937633            | rs12065362                                       |
| rs11726476             | rs11721988                                       |
| rs10609046             | rs7787032  |
| rs8007401              | Es wurden keine in der Nähe liegenden Kandidaten |
| rs7349145              | identifiziert.                                   |

Individuen können auch mehr als eine der identifizierten genetischen Varianten aufweisen. Daher wurde ein numerischer Summen-Score für jeden Patienten generiert, welcher die Gesamtzahl an Allelen der Hauptkandidaten widerspiegelt, die dieser Patient trägt. Je höher der Summen-Score eines Patienten ist, desto mehr Allele der prädiktiven genetischen Varianten für das Therapie-Ansprechen trägt dieser Patient. Der Trennpunkt für die Subgruppe genetischer Varianten Score wurde als hoher Score vs. niedriger Score definiert:

- Niedriger Score: Anzahl der Allele der Hauptkandidaten < Median-Score in der Population
- Hoher Score: Anzahl der Allele der Hauptkandidaten  $\geq$  Median-Score in der Population

Zusätzlich zu den genetischen Analysen in Bezug auf das Therapie-Ansprechen wurden genetische Analysen der Gen-Variante HLA-DQA1\*05 durchgeführt.

Genetische Analysen sind weder für Secukinumab noch für Adalimumab vor oder während der Routinebehandlung erforderlich. Alle genetischen Analysen sind rein explorativer Natur und dienen reinen Forschungszwecken. Sie haben nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH keine Bedeutung in der Nutzenbewertung. Da sie jedoch im statistischen Analyseplan (80) der EXCEED-Studie präspezifiziert waren, werden sie hier der Vollständigkeit halber dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>15</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>16</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>17</sup> und Rücker (2012)<sup>18</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

<sup>15</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>16</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>17</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>18</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

indirekter Evidenz 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<sup>19</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>20, 21, 22</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

---

<sup>19</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>22</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie       | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt  | Therapiearme   |
|--------------|----------------------------|-------------------|--|---|--|
| CAIN457A2206 | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 4 Wochen Screening, 3 Wochen doppelblinde Behandlung, 21 Wochen follow-up   | - Placebo i.v.<br>- Secukinumab 10 mg/kg i.v.  |
| CAIN457F2306 | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 4 Wochen Screening, bis zu 104 Wochen doppelblinde Behandlung, 8 Wochen follow-up   | - Placebo i.v. / s.c./ Secukinumab 75 mg /150 mg s.c.<br>- Secukinumab 10 mg/kg i.v. / 75 mg s.c.<br>- Secukinumab 10 mg/kg i.v. / 150 mg s.c. |
| CAIN457F2312 | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 10 Wochen Screening, 52 Wochen doppelblinde Behandlung, 204 Wochen zusätzliche open-label Behandlung, 12 Wochen follow-up | - Placebo s.c.<br>- Secukinumab 75 mg s.c.<br>- Secukinumab 150 mg s.c.<br>- Secukinumab 300 mg s.c.   |
| CAIN457F2318 | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 10 Wochen Screening, 156 Wochen doppelblinde Behandlung, 8 Wochen follow-up   | - Placebo s.c.<br>- Secukinumab 150 mg s.c.<br>- Secukinumab 300 mg s.c.   |

| Studie       | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt   | Therapiearme  |
|--------------|----------------------------|-------------------|--|--|---|
| CAIN457F2336 | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 10 Wochen Screening, 104 Wochen doppelblinde Behandlung, 8 Wochen follow-up  | - Placebo s.c.<br>- Secukinumab 150 mg s.c. (mit Aufdosierung Woche 0-4)<br>- Secukinumab 150 mg s.c. (ohne Aufdosierung Woche 0-4)   |
| CAIN457F2342 | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 10 Wochen Screening, 104 Wochen doppelblinde Behandlung, 8 Wochen follow-up  | - Placebo s.c. / Secukinumab 150 mg / 300 mg s.c.<br>- Secukinumab 150 mg s.c. (mit Aufdosierung Woche 0-4)<br>- Secukinumab 150 mg s.c. (ohne Aufdosierung Woche 0-4)<br>- Secukinumab 300 mg s.c. (ohne Aufdosierung Woche 0-4) |
| CAIN457F2354 | nein                       | ja                | laufend  | 4 Wochen Screening, 12 Wochen doppelblinde Behandlung, 12 Wochen open-label Behandlung, 24 Wochen open-label Behandlung, 12 Wochen follow-up | - Placebo s.c. / Secukinumab 150 mg / 300 mg s.c.<br>- Secukinumab 150 mg / 300 mg s.c.   |
| CAIN457F3301 | nein                       | ja                | laufend  | 10 Wochen Screening, 24 Wochen doppelblinde Behandlung, 24 Wochen open-label Behandlung  | - Placebo s.c. / Secukinumab 150 mg / 300 mg s.c.<br>- Secukinumab 150 mg / 300 mg s.c.   |

| Studie        | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt  | Therapiearme  |
|---------------|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| CAIN457F3302  | nein                       | ja                | laufend  | 8 Wochen Screening, 52 Wochen doppelblinde Behandlung                                 | - Placebo s.c. / Secukinumab 150 mg / 300 mg s.c.<br>- Secukinumab 150 mg s.c.<br>- Secukinumab 300 mg s.c. |
| CAIN457FNL03T | nein                       |                   | laufend  | 52 Wochen open-label Behandlung   | - Standardtherapie<br>- Secukinumab 300 mg s.c.   |
| CAIN457FUS01  | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | 8 Wochen Screening, 52 Wochen doppelblinde Behandlung, 12 Wochen follow-up            | - Placebo s.c. / Secukinumab 300 mg s.c.<br>- Secukinumab 150 mg s.c.<br>- Secukinumab 300 mg s.c.          |
| CAIN457FUS16  | nein                       | ja                | geplant  | 8 Wochen Screening, 16 Woche doppelblinde Behandlung, 36 Wochen open-label Behandlung | - Methotrexat / Secukinumab 300 mg s.c.<br>- Secukinumab 300 mg s.c.  |
| CAIN457F2366  | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | 8 Wochen Screening, 52 Wochen doppelblinde Behandlung, 16 Wochen follow-up            | - Adalimumab 40 mg s.c.<br>- Secukinumab 300 mg s.c.  |
| CAIN457FHK01T | nein                       | ja                | laufend  | 52 Wochen doppelblinde Behandlung   | - Placebo s.c.<br>- Secukinumab 150 mg s.c.   |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Tabelle 4-19 bildet den Studienstatus zum 14. August 2020 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studienbezeichnung</b> | <b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b> |
|---------------------------|--|
| CAIN457A2206              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F2306              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F2312              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F2318              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F2336              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F2342              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F2354              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F3301              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457F3302              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457FNL03T             | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457FUS01              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457FUS16              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457H2315              | andere Vergleichstherapie                                  |
| CAIN457FHK01T             | andere Vergleichstherapie                                  |

Die EXCEED-Studie (CAIN457F2366) konnte als relevante Studie für die Nutzenbewertung in der Teilpopulation a1 identifiziert werden. Für Subpopulation b und Teilpopulation a2 wurden keine relevanten Studien identifiziert.

#### **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.

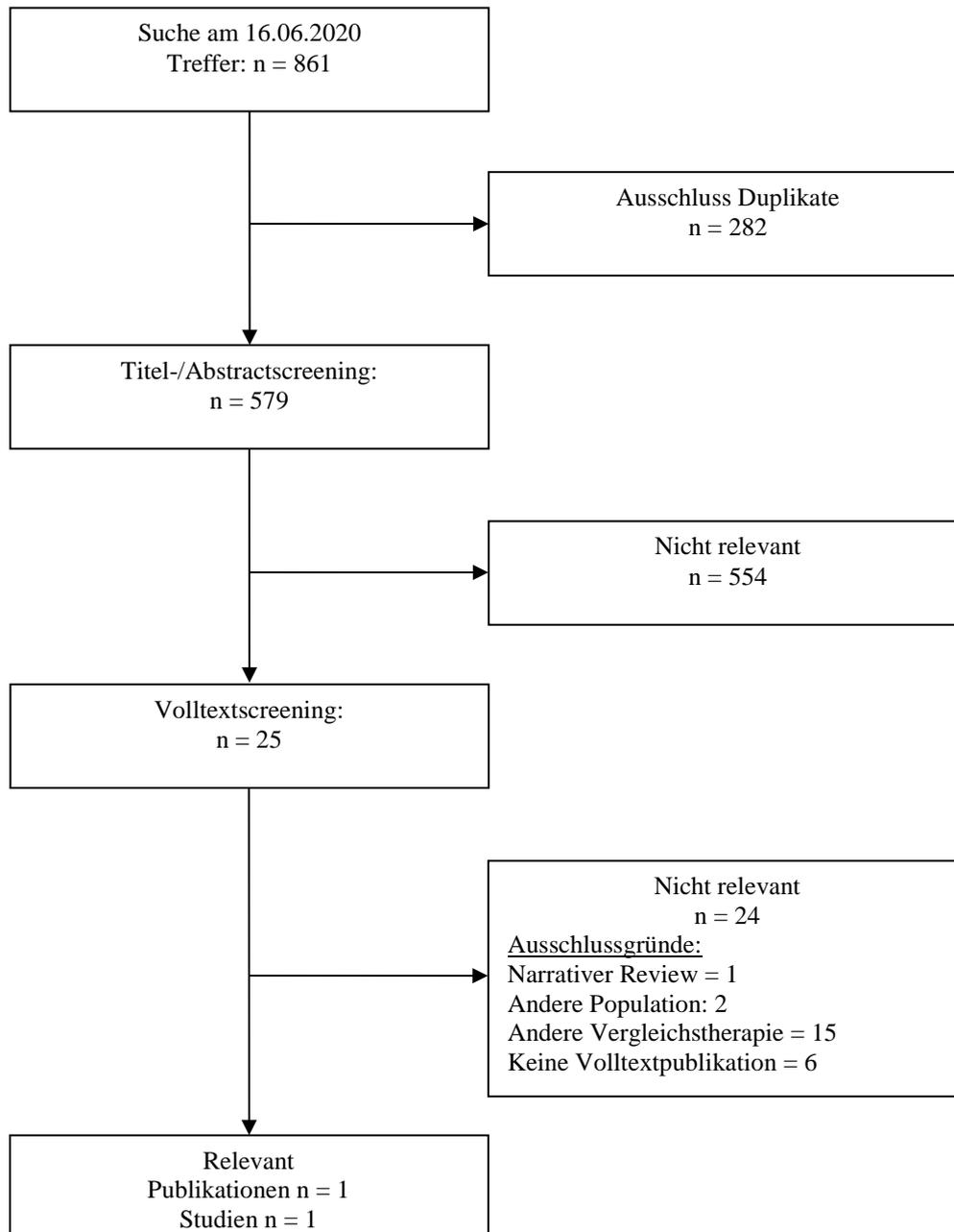


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 16.06.2020 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche am 16. Juni 2020 wurden insgesamt 861 Studien im gesamten Anwendungsgebiet PsA (einschließlich Subpopulation a und b) identifiziert, davon 90 in der Datenbank MEDLINE (via Ovid), 507 über EMBASE® und 264 über das COCHRANE Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Dubletten verblieben für die Erstselektion 579 Treffer. Nach einer Durchsicht von Titel und Abstract konnten 554 Titel ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden 25 Treffern wurden nach Sichtung der Volltexte 24 Literaturstellen ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Eine Publikation wurde für die Beantwortung der Fragestellung als relevant bewertet. Diese bezieht sich auf die Studie NCT02745080 (EXCEED). Die EXCEED-Studie kann für die Nutzenbewertung in der Teilpopulation a1 herangezogen werden. Für Subpopulation b und Teilpopulation a2 wurden keine relevanten Studien identifiziert.

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-19) 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 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/<br>der Studienergebnisdatenbank<br>und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der<br>Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja/nein) | Studie durch<br>bibliografische<br>Literaturrecherche<br>identifiziert<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen<br>/ abgebrochen/<br>laufend) |
|---|--|--|---|--|
| EXCEED  | clinicaltrials.gov<br>(NCT02745080) (81)   | ja   | ja  | abgeschlossen  |
|   | EU-CTR (2015-004477-32)<br>(82)  |  |   |  |
|   | ICTRP<br>(CTRI/2017/10/010015) (83)  |  |   |  |
|   | AMIS: keine Ergebnisberichte   |  |   |  |
|   | Clinical Data (EMA): keine<br>Ergebnisberichte   |  |   |  |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |  |  |   |  |

Die EXCEED-Studie (CAIN457F2366) konnte als relevante Studie für die Nutzenbewertung in der Teilpopulation a1 identifiziert werden. Für Subpopulation b und Teilpopulation a2 wurden keine relevanten Studien identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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 Information: 17.06.2020

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[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 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|--|
| Keine   |                                |   |   |  |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 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 Information: 17.06.2020

#### 4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 0) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 Zwischenzeilenüberschriften 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 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>   |   |   |                          |                                   |  |   |
| EXCEED  | nein  | ja  | nein                     | Ja (84)                           | Ja (81-83)                                       | Ja (85)   |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

Der Studienpool umfasst lediglich die EXCEED-Studie (CAIN457F2366) als relevante Studie für die Nutzenbewertung in der Teilpopulation a1. Für Subpopulation b und Teilpopulation a2 wurden keine relevanten Studien identifiziert.

#### 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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studien-design  | Population  | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)   | Studiendauer/ Datenschnitte   | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>   |
|---|---|---|--|---|---|--|
| CAIN457F2366 (EXCEED)   | RCT, doppelblind, aktive Kontrolle, multi-zentrisch, parallel | Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die bislang nicht mit bDMARDs oder zell-schädigenden Substanzen behandelt wurden und die auf eine vorhergehende Therapie mit csDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | SEC (N = 426)<br>ADA (N = 427)<br>Davon in der untersuchten Teilpopulation a1:<br>SEC (n = 110)<br>ADA (n = 101) | <u>Run-in (Screening und Baseline):</u><br>8 Wochen<br><u>Studie:</u><br>52 Wochen<br><u>Nachbeobachtung:</u> 16 Wochen | <u>Ort:</u><br>161 Studienzentren in 26 Ländern (Australien 4, Bulgarien 6, Kanada 3, Tschechien 5, Dänemark 1, Estland 3, Finnland 2, Frankreich 7, Deutschland 14, Griechenland 5, Ungarn 7, Island 1, Indien 4, Israel 7, Italien 6, Südkorea 1, Lettland 2, Litauen 3, Niederlande 2, Polen 5, Portugal 5, Russland 10, Slowakei 4, Spanien 20, UK 15, USA 19)<br><u>Zeitraum:</u><br>03.04.2017 – 30.12.2019 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>• ACR20-Response<br><u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u><br>• HAQ-DI<br>• Daktylitis<br>• LEI<br>• PASI<br>• Schmerz VAS<br>• PatGA VAS<br>• PatGA PASDAS VAS<br>• PhGA VAS<br>• SJC / TJC<br>• SPARCC-Enthesitis Index<br>• ACR-Response<br>• DAPSA-Index<br>• DAS28 / EULAR-Response<br>• mCPDAI<br>• MDA<br>• PASDAS<br>• PsARC-Reponse<br>• DLQI<br>• EQ-5D-5L VAS-Score<br>• FACIT-Fatigue<br>• SF-36<br>• WPAI-GH<br>• Mortalität und unerwünschte Ereignisse |
| <p>RCT: randomisierte klinische Studie; PsA: Psoriasis Arthritis; DMARDs: krankheitsmodifizierenden Antirheumatika; bDMARDs: biologische DMARDs; csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs; SEC: Secukinumab, ADA: Adalimumab; ACR-Response: American College of Rheumatology-Response, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; VAS: visuelle Analogskala; PatGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten; PhGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; DAPSA: Disease Activity in PsA; DAS28: Disease Activity Score 28; EULAR: European League Against Rheumatism; mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; MDA: Minimal Disease Activity; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-dimension 5-level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short Form Health Survey 36; WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health.; a: Es sind die Überbegriffe der Endpunkte aufgelistet. Die Endpunkte im Detail inklusive Operationalisierungen können aus Tabelle 4-10 und Kapitel 4.3.1.3.1 entnommen werden.</p> |   |   |  |   |   |  |

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                   | Secukinumab  | Adalimumab  | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung<br>in der Run-in-Phase etc. |
|--------------------------|--|---|---|
| CAIN457F2366<br>(ECXEED) | <ul style="list-style-type: none"> <li>150 mg, Injektionslösung in 1 mL Fertigspritze (2 x 1 mL für 300 mg Dosis)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab 40 mg, Injektionslösung in 0,4 mL Fertigspritze</li> <li>Placebo, Injektionslösung in 0,5 mL Fertigspritze</li> </ul> | keine   |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

### Studiendesign

Die EXCEED-Studie ist eine, parallele, randomisierte, doppelblinde, multizentrische klinische Studie mit aktiver Kontrolle zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der Secukinumab-Monotherapie im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie bei Patienten mit aktiver PsA.

Zu Studienbeginn wurden die Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Gruppen randomisiert:

- Gruppe 1: Secukinumab 300 mg mit 426 Patienten
- Gruppe 2: Adalimumab 40 mg mit 427 Patienten

Um die Verblindung zu gewährleisten und eine gleiche Anzahl an Injektionen pro Besuch für beide Gruppen zu verabreichen, erhielten beide Gruppen je nach Studienzeitpunkt eine oder zwei subkutane Placebo-Injektionen (Abbildung 4-2). Secukinumab (300 mg) war in 2 x 1,0 mL Fertigspritzen erhältlich und Adalimumab (40 mg) in 1 x 0,4 mL Fertigspritzen. Placebo wurde in 1,0 und 0,5 mL Fertigspritzen verabreicht. Die Verblindung des Patienten wurde durch gleiche Anzahl an Injektionen, als auch durch das Tragen einer Augenmaske während der Administration, sichergestellt. Die Injektionen wurden von gesondertem,

unverblindetem Personal vorgenommen, das ausschließlich für die Bevorratung und Administration der Studienmedikation, als auch für die Dokumentation der Verabreichung verantwortlich war.

*Gruppe 1: Secukinumab 300 mg subkutan (2 x 1,0 ml Fertigspritzen)*

Secukinumab wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation bei Studienbeginn und in den Wochen 1, 2, 3 und 4 verabreicht. Danach erfolgte eine Verabreichung alle 4 Wochen bis Woche 48. Zusätzlich erhielten alle Patienten in Gruppe 1 eine Placebo-Injektion (1 x 1 mL) zu den übrigen vorgegebenen Studienbesuchen, um die Verblindung zu gewährleisten.

*Gruppe 2: Adalimumab 40 mg subkutan (1 x 0,4 mL Fertigspritze)*

Adalimumab wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation bei Studienbeginn und danach alle 2 Wochen verabreicht bis Woche 50. Zusätzlich zur Adalimumab-Injektion erhielten alle Patienten in Gruppe 2 eine Placebo-Injektion (1 x 0,5 mL), um analog zu den zwei Secukinumab-Injektionen die Verblindung zu gewährleisten. Zu den übrigen Studienzeitpunkten erhielten die Patienten zwei Placebo-Injektionen (2 x 0,5 mL), um die Verblindung zu gewährleisten.

Die Behandlung war in beiden Gruppen sowohl für die Patienten als auch für den Erheber der Endpunkte verblindet.

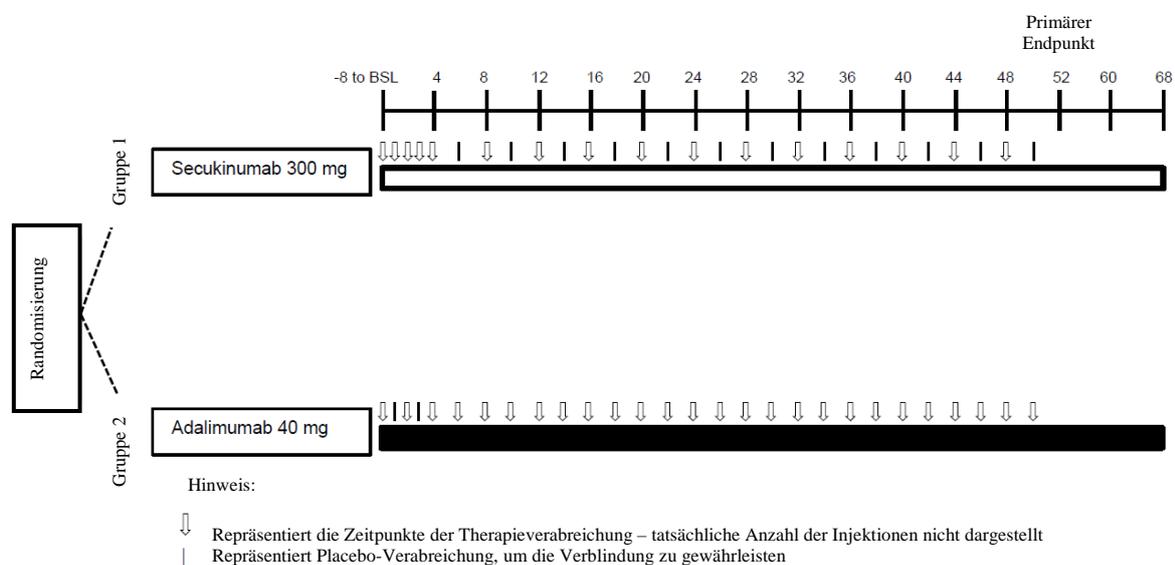


Abbildung 4-2: Darstellung des Designs der EXCEED-Studie

### Begleitmedikation mit Methotrexat

In der EXCEED-Studie wurden nur Patienten untersucht, die kein Methotrexat (MTX) erhielten. Wie im Folgenden dargelegt, kann aus mehreren Gründen davon ausgegangen werden, dass die im Dossier gezeigten Studienergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet

(einschließlich der Kombinationstherapie mit MTX) übertragbar sind. Zudem bestätigt eine schriftliche Beratung durch das Paul-Ehrlich-Institut die dargestellten Schlussfolgerungen (86).

### **1) Fachinformation zu Secukinumab (Cosentyx®)**

Secukinumab kann gemäß Anwendungsgebiet in Abschnitt 4.1 der Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden (1):

*„Psoriasis-Arthritis (PsA)*

*Cosentyx®, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1).“*

In Abschnitt 4.5 der Fachinformation wird dargelegt, dass keine Wechselwirkung zwischen Secukinumab und MTX beobachtet wurde:

*„Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Secukinumab gleichzeitig mit Methotrexat (MTX) und/oder Kortikosteroiden in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis) angewendet wurde.“*

In Abschnitt 5.1 sind die diesen Regelungen zugrundeliegenden Studienergebnisse zusammengefasst. Insbesondere der Abschnitt zum Einfluss gleichzeitiger MTX-Gabe ist für diese Fragestellung maßgeblich:

*„Das Ansprechen hinsichtlich des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte fiel bei PsA-Patienten ähnlich aus, unabhängig davon, ob sie gleichzeitig mit MTX behandelt wurden oder nicht. In der PsA Studie 2 zeigten mit Secukinumab behandelte Patienten, die gleichzeitig MTX erhielten, in Woche 24 ein höheres ACR-20-Ansprechen (47,7 % und 54,4 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 20,0 % für Placebo) und ein höheres ACR-50-Ansprechen (31,8 % und 38,6 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 8,0 % für Placebo). Patienten unter Secukinumab, die keine gleichzeitige MTX-Therapie erhielten, wiesen ein höheres ACR-20-Ansprechen (53,6 % und 53,6 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 10,4 % für Placebo) und ein höheres ACR-50-Ansprechen (37,5 % und 32,1 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 6,3 % für Placebo) auf.“*

Wichtig ist in diesem Zusammenhang außerdem, dass die Fachinformation keinerlei Regelungen trifft, bei welchen Patienten Secukinumab in Kombination mit MTX eingesetzt werden sollte.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde das ähnliche Ansprechen der PsA-Patienten unabhängig von einer gleichzeitigen Behandlung mit MTX bestätigt (1). Außerdem wurden keine Subpopulationen in der Fachinformation benannt, bei welchen die Begleitbehandlung mit MTX empfohlen wird. Folglich sind die Ergebnisse der EXCEED-Studie auf das gesamte PsA-Anwendungsgebiet von Secukinumab übertragbar.

## 2) *Fachinformation zu Adalimumab (Humira®)*

Bezüglich des gleichzeitigen Einsatzes von MTX bei Patienten mit PsA enthält die Fachinformation von Adalimumab keine Einschränkungen (87). Allerdings wird darin keine Empfehlung für eine Begleitbehandlung mit MTX für einen Teil oder alle PsA-Patienten ausgesprochen. Im Gegensatz dazu wird für die rheumatoide Arthritis, für die Adalimumab ebenfalls zugelassen ist, in der Fachinformation die Begleitbehandlung mit MTX konkret beschrieben.

Das Paul-Ehrlich-Institut bestätigt hierzu, dass in der Fachinformation von Humira® nicht spezifiziert wird, welche und ob PsA-Patienten mit MTX in Kombination behandelt werden sollen oder müssen. Zudem bestätigt es, dass sich auf Basis der in der Fachinformation von Humira® dargestellten Informationen keine Informationen zu Vorteilen einer Kombinationstherapie mit MTX bei PsA-Patienten im Vergleich zur Monotherapie ableiten lassen (86).

## 3) *Fachinformation zu MTX (medac)*

Wie oben beschrieben findet sich in der Fachinformation von Adalimumab (Humira®) weder eine Spezifikation welche PsA-Patienten in Kombination mit MTX behandelt werden sollen, noch Informationen zu Vorteilen einer Kombinationstherapie mit MTX. Daher muss, wenn die Entscheidung zugunsten einer Adalimumab-Therapie basierend auf der Fachinformation getroffen wurde, die Entscheidung zur Frage einer zusätzlichen Therapie mit MTX basierend auf der MTX-Fachinformation getroffen werden. Dies wird auch durch die schriftliche Beratung des Paul-Ehrlich-Instituts bestätigt (86).

Das Anwendungsgebiet von MTX ist im Folgenden beispielhaft für ein MTX Präparat dargestellt (88):

*„Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei:*

- *schweren Formen von Psoriasis vulgaris, insbesondere des Plaque-Typs, der nicht ausreichend mit herkömmlichen Therapien wie Phototherapie, PUVA und Retinoide zu behandeln ist, sowie bei schwerer psoriatischer Arthritis“*

In die EXCEED-Studie sollten Patienten eingeschlossen werden, die keine Begleitmedikation mit MTX erhielten. Es ist davon auszugehen, dass die Prüfärzte die Studienteilnahme aller Patienten sorgsam abgewogen und nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen haben, für die auch in der klinischen Praxis eine Begleitbehandlung mit MTX nicht angezeigt gewesen wäre. Diese Entscheidung ist unabhängig von der Wahl der Therapie mit Secukinumab oder Adalimumab, da weder die Fachinformation von Secukinumab noch die Fachinformation von Adalimumab Hinweise dazu geben, ob und welche Patienten MTX erhalten sollten. Vielmehr ist hierbei wie auch in der klinischen Praxis die Fachinformation von MTX ausschlaggebend.

In Tabelle 4-175 ist ersichtlich, dass MTX zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für 45 (21,3 %) von 211 Patienten in der EXCEED-Studie deswegen nicht in Frage kam, da bei ihnen

eine mittelschwere und keine schwere PsA vorlag. Diese Daten bekräftigen somit die korrekte Entscheidung und Einschätzung der Prüfarzte beim Einschluss der Patienten in die Studie, für welche MTX nicht angezeigt war.

Neben der Fachinformation ist bei der Entscheidung der Prüfarzte wie auch in der klinischen Praxis die vorliegende bisherige Vorerfahrung mit der Behandlung jedes individuellen Patienten mit MTX maßgeblich. In der Teilpopulation a1 der EXCEED, die für die frühe Nutzenbewertung herangezogen wurde, hatten 179 von 211 Patienten (84,5 %) vor Studieneinschluss bereits eine Vorbehandlung mit MTX, die bei 69 (32,7 %) wegen Unverträglichkeit und bei 106 (50,2 %) wegen unzureichendem Ansprechen abgebrochen wurde (Tabelle 4-29).

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse somit, dass MTX bei über 80 % der Patienten in der Teilpopulation a1 nicht als Begleitmedikation in Frage kam.

Eine Anwendung von MTX war in der EXCEED-Studie bei klinischer Notwendigkeit erlaubt. Dies zeigt sich daran, dass 4 von 211 Patienten (1,9 %) im Verlauf der Studie eine Therapie mit MTX als Begleitmedikation erhalten haben (Tabelle 4-31). In der Gesamtschau genügt die EXCEED-Studie somit den Anforderungen des G-BA, dass eine Kombinationstherapie mit MTX grundsätzlich möglich sein und, sofern angezeigt, eingesetzt werden solle.

### **Patientenpopulation**

Die Studienpopulation der EXCEED-Studie umfasste eine repräsentative Gruppe an männlichen und weiblichen Studienteilnehmern, welche mindestens 18 Jahre alt waren und die Klassifizierungs-Kriterien für PsA (CASPAR) erfüllten. Bei den Studienteilnehmern musste eine PsA-Diagnose vorliegen sowie seit mindestens 6 Monaten Symptome und eine aktive PsA zu Baseline, welche als Vorliegen von mindestens drei geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken (aus 76 bzw. 78 Gelenken) trotz Behandlung mit NSAID und/oder klassischen DMARD definiert war.

Personen konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie zuvor nicht mit biologischen DMARDs (z. B. TNF $\alpha$ -Inhibitoren) oder zelldepletierenden Therapien (z. B. Rituximab) behandelt wurden. Zudem konnten sie nur aufgenommen werden, wenn sie entweder zuvor mit klassischen DMARDs (inklusive, aber nicht ausschließlich Methotrexat) mit unzureichendem Ansprechen behandelt wurden, oder wenn sie die Behandlung aufgrund von Sicherheits-/Verträglichkeitsproblemen abgebrochen hatten nach mindestens einer Verabreichung eines klassischen DMARD. Da Personen mit vorhergehender Therapie mit biologischen DMARDs ausgeschlossen wurden, konnte die EXCEED-Studie nicht für eine Nutzenbewertung in der Subpopulation b herangezogen werden.

Das komplette Analyse-Set (Full Analysis Set [FAS]) der Studienpopulation der EXCEED-Studie umfasste alle randomisierten Patienten, welchen eine der beiden Studien-Medikationen zugeteilt wurde. Nach dem Intention-to-Treat-(ITT)-Prinzip wurden die Studienteilnehmer entsprechend der zugeteilten Studienmedikation bei Randomisierung zu Studienbeginn analysiert.

Gemäß Fachinformation (1) sollen PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine Dosis von 300 mg erhalten. Secukinumab wurde in der EXCEED-Studie alle vier Wochen in einer Dosis von 300 mg verabreicht. Somit bildet die Secukinumab-Dosierung über den gesamten Behandlungszeitraum die zulassungskonforme Dosierung für PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab (Teilpopulation a1). Für die Nutzenbewertung wird daher eine Analyse dieser Teilpopulation der Studienpopulation vorgelegt, bei denen die Patienten zu Studienbeginn eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufwiesen. Für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (Teilpopulation a2) konnte die EXCEED-Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da entgegen der Dosierungsvorgabe in der Fachinformation diese Patienten in der EXCEED-Studie von Beginn an mit 300 mg Secukinumab behandelt wurden.

Da die EXCEED-Studie eine internationale Studie ist, wurden zwei unterschiedliche Definitionen von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

- Definition 1: BSA > 10 % und/oder PASI ≥ 10 (in Anlehnung an die EMA (29))
- Definition 2: BSA ≥ 10 % und PASI ≥ 12 (Definition in den USA)

Für den deutschen Versorgungskontext ist die Definition 1 in Anlehnung an die EMA-Vorgaben relevant. Daher wurde die Definition 1 herangezogen, um die Patienten für die im Dossier dargestellte Teilpopulation a1 zu selektieren. Die für den US-Versorgungskontext relevante Definition 2 wurde in Form einer Subgruppenanalyse berücksichtigt. Ein Überblick über die Definition der Teilpopulation a1 (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis) aus dem FAS der EXCEED-Studie ist in Tabelle 4-26 gegeben.

Tabelle 4-26: Definition der Teilpopulation a1 (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   |                  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| BSA   | PASI             | SEC<br>(N=426)     | ADA<br>(N=427) | Gesamt<br>(N=853) |
| <b><u>Ableitung der Teilpopulation a1: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</u></b>   |                  |                    |                |                   |
| ≤ 10%   | < 10             | 315                | 324            | 639               |
| ≤ 10%   | ≥ 10             | 8                  | 7              | 15                |
| > 10%   | < 10             | 23                 | 32             | 55                |
| > 10%   | ≥ 10             | 79                 | 62             | 141               |
| <b>BSA &gt; 10% und/oder</b>  | <b>PASI ≥ 10</b> | <b>110</b>         | <b>101</b>     | <b>211</b>        |
| BSA: betroffene Körperoberfläche [Body Surface Area]; PASI: Psoriasis Area and Severity Index<br>Die Tabelle basiert auf der Gesamtpopulation der Exceed-Studie (N in den Spaltenüberschriften bezieht sich auf die Gesamtpopulation).<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 1.6 |                  |                    |                |                   |

Im FAS der gesamten EXCEED-Population befanden sich insgesamt 853 Patienten, davon erhielten 426 Patienten Secukinumab und 427 Patienten Adalimumab. In der Teilpopulation a1, welche für die Ableitung des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Adalimumab in diesem Dossier herangezogen wird, befanden sich insgesamt 211 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Von diesen 211 Patienten erhielten 110 Patienten Secukinumab und 101 Patienten erhielten Adalimumab.

### Studiendauer

In der 8-wöchigen Run-in-Phase wurde zunächst die grundsätzliche Eignung der Patienten für die Studie erfasst (Screening). Die Untersuchung der Effektivität der Intervention fand von Studienbeginn bis Woche 52 statt. Zwei Nachfolgeuntersuchungen fanden zusätzlich in Woche 60 und 68 statt. Die Gesamtdauer der Studie inklusive Screening-Phase betrug demnach bis zu 76 Wochen. Im Dossier wird die Auswertung der Teilpopulation a1 in Woche 52 dargestellt. Insgesamt betrug die tatsächliche Dauer der Behandlungsphase durchschnittlich 359,9 Tage, wobei im Secukinumab-Arm die Patienten durchschnittlich 372,7 Tage und im Adalimumab-Arm durchschnittlich 346,0 Tage behandelt wurden (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Dauer der Behandlungsphase (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Dauer der Behandlungsphase (FAS)   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Mittelwert ± SD (in Tagen)</b>  | 372,7 ± 34,8       | 346,0 ± 88,0   | 359,9 ± 67,0      |
| <b>Median (in Tagen)</b>   | 375,0              | 370,0          | 373,0             |
| <b>Bereich (in Tagen)</b>  | 155 - 454          | 18 - 457       | 18 - 457          |
| FAS: Full Analysis Set; SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; SD: Standard deviation (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten gesamt |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 1.2  |                    |                |                   |

### Demografie und Anamnese

Die beiden betrachteten Behandlungsarme der analysierten Teilpopulation a1 wiesen zu Baseline keine Unterschiede bezüglich ihrer demografischen Merkmale auf. Im Folgenden ist die Demografie detailliert dargestellt (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Charakterisierung der analysierten Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patienten-Charakteristika          | Behandlungsgruppen |                  |                   |
|------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|
|                                    | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101)   | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Alter (Jahre)</b>               |                    |                  |                   |
| Mittelwert ± SD                    | 48,9 ± 12,2        | 46,9 ± 12,3      | 47,9 ± 12,2       |
| Median                             | 51,0               | 49,0             | 50,0              |
| Bereich                            | 21,0 - 73,0        | 18,0 - 72,0      | 18,0 - 73,0       |
| <b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b> |                    |                  |                   |
| < 65                               | 103 (93,6)         | 94 (93,1)        | 197 (93,4)        |
| 65 - 74                            | 7 (6,4)            | 7 (6,9)          | 14 (6,6)          |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>           |                    |                  |                   |
| Männlich                           | 66 (60,0)          | 57 (56,4)        | 123 (58,3)        |
| Weiblich                           | 44 (40,0)          | 44 (43,6)        | 88 (41,7)         |
| <b>Gewicht (kg)</b>                |                    |                  |                   |
| Mittelwert ± SD                    | 87,3 ± 20,4        | 85,9 ± 16,6      | 86,6 ± 18,6       |
| Median                             | 87,0               | 85,2             | 86,0              |
| Bereich                            | 51,0 - 153,0       | 45,0 - 122,9     | 45,0 - 153,0      |
| <b>Größe (cm)</b>                  |                    |                  |                   |
| Mittelwert ± SD                    | 171,8 ± 9,3        | 170,5 ± 9,1      | 171,2 ± 9,2       |
| Median                             | 173,0              | 171,0            | 172,0             |
| Bereich                            | 150,0 - 190,0      | 152,0 - 196,0    | 150,0 - 196,0     |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>      |                    |                  |                   |
| Mittelwert ± SD                    | 29,5 ± 6,1         | 29,6 ± 5,6       | 29,5 ± 5,8        |
| Median                             | 29,6               | 29,1             | 29,2              |
| Bereich                            | 18,9 - 51,4        | 18,0 - 45,5      | 18,0 - 51,4       |
| <b>Derzeitiger Raucher, n (%)</b>  | <b>29 (26,4)</b>   | <b>25 (24,8)</b> | <b>54 (25,6)</b>  |
| <b>Abstammung, n (%)</b>           |                    |                  |                   |
| Asiatisch                          | 2 (1,8)            | 7 (6,9)          | 9 (4,3)           |
| Indigene Völker Amerikas           | 0 (0,0)            | 1 (1,0)          | 1 (0,5)           |
| Schwarz                            | 0 (0,0)            | 2 (2,0)          | 2 (0,9)           |
| Kaukasisch                         | 108 (98,2)         | 90 (89,1)        | 198 (93,8)        |
| Andere                             | 0 (0,0)            | 1 (1,0)          | 1 (0,5)           |

| Patienten-Charakteristika   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>   |                    |                |                   |
| Hispanisch/Latino   | 6 (5,5)            | 5 (5,0)        | 11 (5,2)          |
| Nicht hispanisch oder Latino  | 99 (90,0)          | 91 (90,1)      | 190 (90,0)        |
| Keine Angabe  | 4 (3,6)            | 3 (3,0)        | 7 (3,3)           |
| Unbekannt   | 1 (0,9)            | 2 (2,0)        | 3 (1,4)           |
| <b>Region, n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Amerika   | 0 (0,0)            | 5 (5,0)        | 5 (2,4)           |
| Asien   | 4 (3,6)            | 8 (7,9)        | 12 (5,7)          |
| Australien  | 1 (0,9)            | 3 (3,0)        | 4 (1,9)           |
| Europa  | 105 (95,5)         | 85 (84,2)      | 190 (90,0)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; SD: Standard deviation (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; BMI: Body Mass Index |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 1.3   |                    |                |                   |

Das Alter der Patienten in der untersuchten Teilpopulation a1 lag im Mittel bei 47,9 Jahren. In die Studie wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen, wobei der Männeranteil bei 58,3 % lag. Der durchschnittliche BMI betrug 29,5 kg/m<sup>2</sup> und 25,6 % der Patienten waren Raucher (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: PsA-Krankheitsgeschichte und Baseline-Charakteristika (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|  | Behandlungsgruppen |                  |                   |
|--|--------------------|------------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101)   | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Zeit seit der ersten PsA Diagnose (Jahre)</b> |                    |                  |                   |
| Mittelwert ± SD                                  | 6,1 ± 8,9          | 6,7 ± 8,4        | 6,4 ± 8,7         |
| Median   | 2,8                | 3,6              | 2,8               |
| Bereich  | -0,1 - 50,9        | -0,0 - 35,1      | -0,1 - 50,9       |
| <b>CASPAR Score bei Baseline, n (%)</b>          |                    |                  |                   |
| 3  | 20 (18,2)          | 16 (15,8)        | 36 (17,1)         |
| 4  | 47 (42,7)          | 46 (45,5)        | 93 (44,1)         |
| 5  | 35 (31,8)          | 27 (26,7)        | 62 (29,4)         |
| 6  | 8 (7,3)            | 12 (11,9)        | 20 (9,5)          |
| <b>Enthesitis bei Baseline (nach LEI), n (%)</b> | <b>59 (53,6)</b>   | <b>69 (68,3)</b> | <b>128 (60,7)</b> |
| <b>Daktylitis bei Baseline, n (%)</b>            | <b>35 (31,8)</b>   | <b>33 (32,7)</b> | <b>68 (32,2)</b>  |

|  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Begleitmedikation, n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Kortikosteroid-Einnahme bei Baseline   | 8 (7,3)            | 5 (5,0)        | 13 (6,2)          |
| Methotrexat-Einnahme bei Baseline  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | 0 (0,0)           |
| Sulfasalazin-Einnahme bei Baseline   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | 0 (0,0)           |
| <b>Vorherige Medikation, n (%)</b>   |                    |                |                   |
| Patienten ohne vorherige csDMARD-Behandlung <sup>a</sup>   | 3 (2,7)            | 5 (5,0)        | 8 (3,8)           |
| DMARDs als vorherige Behandlung <sup>b</sup> dokumentiert  | 107 (97,3)         | 96 (95,0)      | 203 (96,2)        |
| Abbruch wegen fehlender Verträglichkeit  | 41 (37,3)          | 42 (41,6)      | 83 (39,3)         |
| Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit  | 66 (60,0)          | 62 (61,4)      | 128 (60,7)        |
| MTX als vorherige Behandlung <sup>b</sup> dokumentiert   | 92 (83,6)          | 87 (86,1)      | 179 (84,8)        |
| Abbruch wegen fehlender Verträglichkeit  | 32 (29,1)          | 37 (36,6)      | 69 (32,7)         |
| Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit  | 54 (49,1)          | 52 (51,5)      | 106 (50,2)        |
| TNF $\alpha$ -Antagonisten als vorherige Behandlung <sup>b</sup> dokumentiert  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | 0 (0,0)           |
| Abbruch wegen fehlender Verträglichkeit  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | 0 (0,0)           |
| Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | 0 (0,0)           |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; SD: Standard deviation (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; PsA: Psoriasis Arthritis; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; LEI: Leeds Enthesitis Index; BSA: betroffene Körperoberfläche [Body Surface Area]; DMARDs: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs; MTX: Methotrexat; TNF $\alpha$ : Tumornekrosefaktor-alpha. |                    |                |                   |
| a: Basiert auf dokumentierter Protokollabweichung vom Einschlusskriterium 9 und dokumentierter vorheriger Behandlung   |                    |                |                   |
| b: Basiert auf dokumentierter vorheriger Behandlung  |                    |                |                   |
| Medikamente, klassifiziert als csDMARDs: Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin, Gold-Präparate, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Mesalazin, Methotrexat, Natrium Aurothiomalat, Sulfasalazin, Truxofol  |                    |                |                   |
| Medikamente klassifiziert als bDMARDs: Denosumab, Infliximab, Tocilizumab  |                    |                |                   |
| Medikamente klassifiziert als DMARDs: csDMARDs, bDMARDs, Apremilast, Tofacitinib   |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 1.4  |                    |                |                   |

Bei den Patienten der untersuchten Teilpopulation a1 lag die PsA-Diagnose zu Studienbeginn im Durchschnitt bereits 6,4 Jahre vor. Zur objektiven Bestätigung der Klassifikation als PsA musste zu Studienbeginn außerdem ein CASPAR-Score von mindestens 3 erreicht werden. Enthesitis und Daktylitis lagen zu Studienbeginn bei 60,7 % bzw. 32,2 % der Patienten vor. Bei 96,2 % der Patienten wurden DMARDs als vorherige Therapie dokumentiert. Von diesen 96,2 % hatten 39,3 % die DMARD-Therapie abgebrochen wegen fehlender Verträglichkeit und 60,7 % wegen fehlender Wirksamkeit. Bei insgesamt 84,8 % der Patienten wurde MTX als vorherige Therapie dokumentiert. Von diesen 84,8 % hatten 32,7 % die MTX-Therapie

abgebrochen wegen fehlender Verträglichkeit und 50,2 % wegen fehlender Wirksamkeit. Bei keinem der Patienten wurden – wie durch die Einschlusskriterien der EXCEED-Studie vorgegeben – TNF $\alpha$ -Antagonisten als vorherige Therapie dokumentiert (Tabelle 4-29). Kortikosteroide wurden zu Studienbeginn als Begleitmedikation bei 6,2 % der Patienten dokumentiert.

Tabelle 4-30: Patientendisposition und Compliance (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Disposition/Grund  | Behandlungsgruppen      |                         |                            |
|--|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)<br>n (%) | ADA<br>(N=101)<br>n (%) | Gesamt<br>(N=211)<br>n (%) |
| <b>Randomisiert (RAN)</b>  | <b>110 (100,0)</b>      | <b>101 (100,0)</b>      | <b>211 (100,0)</b>         |
| <b>Full Analysis Set (FAS)</b>   | <b>110 (100,0)</b>      | <b>101 (100,0)</b>      | <b>211 (100,0)</b>         |
| <b>Studienabbruch (RAN)</b>  | <b>6 (5,5)</b>          | <b>17 (16,8)</b>        | <b>23 (10,9)</b>           |
| <b><u>Gründe für den Studienabbruch während der Behandlungszeit</u></b>                    |                         |                         |                            |
| Unerwünschtes Ereignis   | 0 (0,0)                 | 2 (2,0)                 | 2 (0,9)                    |
| Todesfall  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Fehlende Wirksamkeit   | 1 (0,9)                 | 5 (5,0)                 | 6 (2,8)                    |
| Keine Behandlung mehr benötigt   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Neue Therapie in der Studienindikation   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Neue Therapie in der Studienindikation   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Schwangerschaft  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Protokollabweichung  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Studie durch Sponsor beendet   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Lost to Follow-up  | 1 (0,9)                 | 3 (3,0)                 | 4 (1,9)                    |
| Technische Probleme  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Arzt Entscheidung  | 1 (0,9)                 | 0 (0,0)                 | 1 (0,5)                    |
| Entscheidung des Betreuers/des Teilnehmers   | 3 (2,7)                 | 7 (6,9)                 | 10 (4,7)                   |
| <b>Studienmedikation</b>   |                         |                         |                            |
| Erhielt Studienmedikation  | 110 (100,0)             | 101 (100,0)             | 211 (100,0)                |
| Erhielt keine Studienmedikation  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Behandlungszeit der doppelt verblindeten Studienmedikation wurde abgeschlossen             | 104 (94,5)              | 83 (82,2)               | 187 (88,6)                 |
| Vorzeitiger Abbruch der doppelt verblindeten Studienmedikation während der Behandlungszeit | 6 (5,5)                 | 18 (17,8)               | 24 (11,4)                  |

| Disposition/Grund  | Behandlungsgruppen      |                         |                            |
|--|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)<br>n (%) | ADA<br>(N=101)<br>n (%) | Gesamt<br>(N=211)<br>n (%) |
| <b><u>Primärer Grund des vorzeitigen Studienabbruchs der doppelt verblindeten Studienmedikation</u></b>  |                         |                         |                            |
| Unerwünschtes Ereignis   | 0 (0,0)                 | 2 (2,0)                 | 2 (0,9)                    |
| Todesfall  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Fehlende Wirksamkeit   | 1 (0,9)                 | 7 (6,9)                 | 8 (3,8)                    |
| Keine Behandlung mehr benötigt   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Neue Therapie in der Studienindikation   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Neue Therapie in der Studienindikation   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Schwangerschaft  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Protokollabweichung  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Studie durch Sponsor beendet   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Lost to Follow-up  | 0 (0,0)                 | 3 (3,0)                 | 3 (1,4)                    |
| Technische Probleme  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Arzt Entscheidung  | 1 (0,9)                 | 0 (0,0)                 | 1 (0,5)                    |
| Entscheidung des Betreuers/des Teilnehmers   | 4 (3,6)                 | 6 (5,9)                 | 10 (4,7)                   |
| <b>Studienteilnehmer, die Notfall-Medikamente vor Woche 52 erhielten</b>   | <b>8 (7,3)</b>          | <b>5 (5,0)</b>          | <b>13 (6,2)</b>            |
| Patienten, die csDMARDs erhielten (z.B. MTX) einschließlich Apremilast   | 2 (1,8)                 | 3 (3,0)                 | 5 (2,4)                    |
| <b>Studienteilnehmer mit mindestens einer Protokollabweichung</b>  | <b>32 (29,1)</b>        | <b>35 (34,7)</b>        | <b>67 (31,8)</b>           |
| Schlüssel-Prozeduren nicht umgesetzt   | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Sonstige Abweichung  | 19 (17,3)               | 19 (18,8)               | 38 (18,0)                  |
| Nicht erlaubte Begleitmedikation   | 10 (9,1)                | 20 (19,8)               | 30 (14,2)                  |
| Auswahlkriterien nicht erfüllt   | 6 (5,5)                 | 10 (9,9)                | 16 (7,6)                   |
| Studienteilnehmer nicht ausgeschlossen laut Protokoll  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                    |
| Behandlungsabweichung  | 1 (0,9)                 | 0 (0,0)                 | 1 (0,5)                    |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; SD: Standard deviation (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; RAN: Randomized Set; FAS: Full Analysis Set; csDMARD: konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; MTX: Methotrexat |                         |                         |                            |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 1.1  |                         |                         |                            |

Insgesamt schlossen 188 der 211 Patienten in der Teilpopulation a1 die Studie und 187 Patienten die Studienbehandlung ab. Ein Notfallmedikament erhielten 13 (6,2 %) Patienten, wobei 5 (2,4 %) Patienten ein csDMARD als Notfallmedikament erhielten. Mindestens eine Protokollabweichung wurde bei insgesamt 67 (31,8 %) der Studienteilnehmer registriert (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Begleitmedikation (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Behandlungsgruppen |                   |                   |
|---|--------------------|-------------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101)    | Gesamt<br>(N=211) |
| DMARDs, n (%)   | 2 (1,8)            | 3 (3,0)           | 5 (2,4)           |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | 3,1; 0,1 - 6,1     | 0,1; 0,1 - 5,7    | 0,1; 0,1 - 6,1    |
| csDMARDs, n (%)   | 2 (1,8)            | 3 (3,0)           | 5 (2,4)           |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | 3,1; 0,1 - 6,1     | 0,1; 0,1 - 5,7    | 0,1; 0,1 - 6,1    |
| Methotrexat, n (%)  | 2 (1,8)            | 2 (2,0)           | 4 (1,9)           |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | 3,1; 0,1 - 6,1     | 2,9; 0,1 - 5,7    | 2,9; 0,1 - 6,1    |
| bDMARDs, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)           | 0 (0,0)           |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | -; - - -           | -; - - -          | -; - - -          |
| NSAIDs, n (%)   | 80 (72,7)          | 67 (66,3)         | 147 (69,7)        |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | 53,1; 5,4 - 64,9   | 52,1; 2,6 - 65,3  | 53,0; 2,6 - 65,3  |
| Psoriasis Medikation , n (%)  | 6 (5,5)            | 7 (6,9)           | 13 (6,2)          |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | 20,3; 0,1 - 53,9   | 17,7; 0,1 - 56,1  | 17,7; 0,1 - 56,1  |
| Intraartikuläre Kortikosteroide, n (%)  | 1 (0,9)            | 1 (1,0)           | 2 (0,9)           |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | 4,1; 4,1 - 4,1     | 19,1; 19,1 - 19,1 | 11,6; 4,1 - 19,1  |
| Systemische Kortikosteroide, n (%)  | 9 (8,2)            | 11 (10,9)         | 20 (9,5)          |
| Median; Bereich der Anwendungszeit<br>(Wochen)  | 53,1; 17,4 - 56,1  | 48,4; 3,1 - 65,1  | 52,1; 3,1 - 65,1  |
| Patienten mit Dosis-Veränderung der<br>systemischen Kortikosteroide während des<br>Studienzeitraums, n (%)  | 3 (2,7)            | 6 (5,9)           | 9 (4,3)           |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; SD: Standard deviation (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten gesamt; n<br>(%): Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; DMARDs: krankheitsmodifizierende Antirheumatika<br>csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs; bDMARDs: biologische DMARDs; NSAIDs: nichtsteroidale<br>Antirheumatika.<br>a: Medikamente, klassifiziert als csDMARDs: Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin, Gold-Präparate, Hydroxychloroquin,<br>Leflunomid, Mesalazin, Methotrexat, Natrium Aurothiomalat, Sulfasalazin, Truxofol<br>b: Medikamente klassifiziert als bDMARDs: Denosumab, Infliximab, Tocilizumab<br>c: Medikamente klassifiziert als DMARDs: csDMARDs, bDMARDs, Apremilast, Tofacitinib<br>d: Medikamente klassifiziert als Psoriasis-Medikamente: Acitretin, Alpicort A, Apremilast, Belosalic, Betadermic,<br>Betamethason, Betzee S, Calpsor C, Ciclosporin, Clobetasol, Clobetasonbutyrat, Clotrason, Daivobet, Desonid,<br>Desoximetason, Dexamethason, Diflucortolonvalerat, Dimethylfumarat, Diprosan, Dithranol, Fluocinolonacetonid,<br>Fluticasonpropionat, Hydrocortison, Methotrexat, Methylprednisolonaceponat, Mometason, Phototherapie, Prdenicarbat,<br>Propysalic NF, Travocort, Triamcinolon, Truxofol, Ulobetasol, Velosalic, Xamiol<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 1.5 |                    |                   |                   |

Insgesamt nahmen 5 (2,4 %) Patienten ein csDMARD, davon 4 Patienten Methotrexat, als Begleitmedikation während der Studie ein. Weitere Begleitmedikamente umfassten NSAIDs,

welche 147 (69,7 %) Patienten erhielten sowie Psoriasis Medikamente bei 13 (6,2 %) Patienten und intraartikuläre Kortikosteroide bei 2 (0,9 %) Patienten. 20 (9,5 %) Patienten benötigten eine Begleitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabelle 4-31).

Der G-BA merkte im Rahmen der Beratung 2019-B-48 an, dass eine flexible Dosisanpassung systemischer Kortikosteroide im Rahmen der Studie möglich sein sollte (5). Zwar war eine unveränderte Dosis von Kortikosteroiden im Prüfplan vorgesehen, jedoch war eine Dosisanpassung, sofern medizinisch angezeigt, grundsätzlich immer möglich. Bei 9 von 20 Patienten wurde die Dosierung der Kortikosteroide im Rahmen der EXCEED-Studie verändert (Tabelle 4-31).

Die im Dossier dargelegte Teilpopulation a1 ist in Hinblick auf ihre demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose und in der Begleittherapie weitestgehend strukturgleich zur PsA-Population in Deutschland (89-91). Die Studienergebnisse zur Teilpopulation a1 sind somit 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 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                       |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| CAIN457F2366 (EXCEED) | ja  | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial wurde in der EXCEED-Studie als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte und die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt.

### 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 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität<br>(FACIT-Fatigue, HAQ-DI, Daktylitis, LEI, PASI, PatGA VAS, PatGA PASDAS VAS, PhGA VAS, Schmerz VAS, SJC, TJC, SPARCC, DAPSA, DAS28/EULAR Response, mCPDAI, MDA, PASDAS, PsARC, WPAI-GH) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>(DLQI, EQ-5D-5L VAS-Score, SF-36) | Sicherheit und Verträglichkeit<br>(UE, UE unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE, SUE, SUE unter Ausschluss krankheitsspezifischer SUE, schwere UE, schwere UE unter Ausschluss krankheitsspezifischer schwerer UE, Studienabbrüche wegen UE, Behandlungsabbrüche wegen UE, UE und SUE nach SOC, PT und Schweregrad, Studienabbruch und Behandlungsabbruch wegen UE nach SOC und PT, UE von besonderem Interesse) |
|--------|------------|--|---|---|
| EXCEED | 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle)

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| EXCEED | Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben.<br>Berichtet wird die: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten.</li> </ul> |

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtmortalität wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA    |                          |                          |
|--|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert |
| Gesamtmortalität Woche 52,<br>N' n (%)   | 110<br>0 (0,0)     | 101<br>0 (0,0) | n. b.                    | n. b.                    | n. b.                    |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit den Prädiktoren Behandlung und Gewicht, p-Wert aus Likelihood-Ratio Test.; RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert) ohne Adjustierung. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen. |                    |                |                          |                          |                          |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 2.1  |                    |                |                          |                          |                          |

In der Teilpopulation a1 der EXCEED-Studie traten keine Todesfälle auf, weder unter Secukinumab noch unter Adalimumab (Tabelle 4-36). In der Gesamtpopulation der EXCEED-Studie trat ein Todesfall unter Secukinumab auf (84).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Morbidität – RCT****4.3.1.3.1.2.1 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue) - RCT**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts FACIT-Fatigue - RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p><u>FACIT-Fatigue-Score</u></p> <p>Der FACIT-Fatigue ist ein validierter Fragebogen, welcher zur Beurteilung der Fatigue und ihres Einflusses auf die Alltagsaktivitäten und Funktion erhoben wird. Er besteht aus 13 Aussagen, welche vom Patienten basierend auf der Schwere der Fatigue der letzten 7 Tage selbst bewertet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ich bin erschöpft</li> <li>2) Ich fühle mich insgesamt schwach</li> <li>3) Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt)</li> <li>4) Ich bin müde</li> <li>5) Es fällt mir schwer, etwas <u>anzufangen</u>, weil ich müde bin</li> <li>6) Es fällt mir schwer, etwas <u>zu Ende zu führen</u>, weil ich müde bin</li> <li>7) Ich habe Energie</li> <li>8) Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.)</li> <li>9) Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen</li> <li>10) Ich bin zu müde, um zu essen</li> <li>11) Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.)</li> <li>12) Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte</li> <li>13) Ich muss meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin</li> </ol> <p>Die Patienten antworten auf jede Frage mittels 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „überhaupt nicht“; 1 = „ein wenig“; 2 = „mäßig“; 3 = „ziemlich“; 4 = „sehr“). Alle Fragen außer Frage 7) und Frage 8) werden invertiert, damit die Abstufung der Antwortmöglichkeiten dieselbe Richtung aufweist (von 0 = negativer Zustand nach 4 = positiver Zustand). Der Gesamt-Score wird durch Aufsummieren der Einzel-Scores berechnet und reicht von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Müdigkeit widerspiegeln.</p> <p>Der FACIT-Fatigue-Score wurde bei Baseline und in den Wochen 4, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><u>FACIT-Fatigue 4-Punkte-Response</u></p> <p>Patienten, die in Woche 52 ihren FACIT-Fatigue-Score um <math>\geq 4</math> Punkte im Vergleich zu Baseline verbessert haben gelten als Responder.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für den FACIT-Fatigue-Score (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>• der Anteil der Patienten, welche in Woche 52 eine FACIT-Fatigue-Response <math>\geq 4</math> gegenüber Baseline aufweisen (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, alle Ergebnisse über multiple Imputation kombiniert)</li> </ul> |

*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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Fatigue 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACIT-Fatigue wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt zu Woche 52 insgesamt bei 88,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,3 % (Tabelle 4-39).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 96 (95,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 103 (93,6)         | 86 (85,1)      | 189 (89,6)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 82 (81,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 41.0  |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                            | 28,90 (11,36)      | 28,96 (10,69)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                                   | 37,63 (10,23)      | 36,44 (10,77)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)              | 6,14 (0,73)        | 4,96 (0,77)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 7,02 (0,80)        | 5,42 (0,84)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 8,00 (0,81)        | 5,41 (0,86)    |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 7,71 (0,85)        | 6,50 (0,91)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 8,17 (0,85)        | 6,83 (0,91)    |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 8,39 (0,85)        | 7,23 (0,92)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 8,82 (0,90)        | 6,82 (0,98)    | 2,00 [-0,63; 4,62]              | 0,135  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 41.1

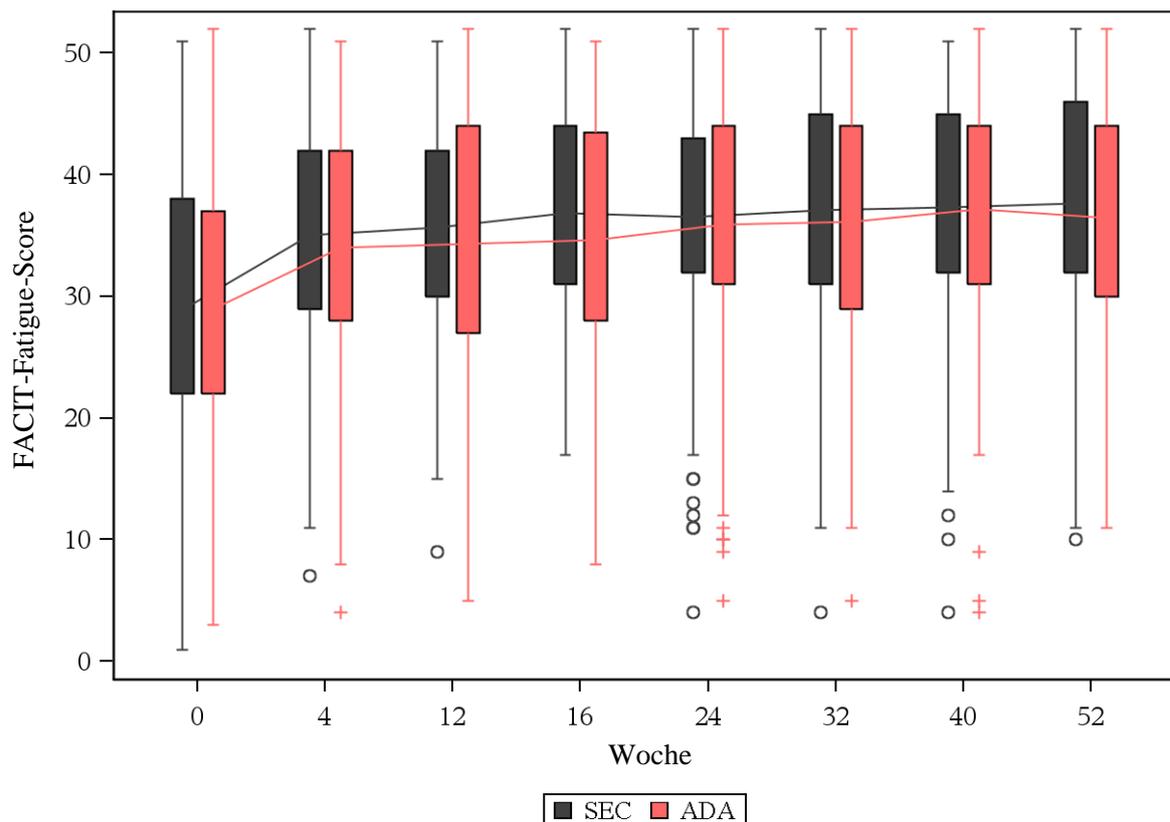


Abbildung 4-3: Zeitverlauf für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 41.1)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue 4-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| FACIT-Fatigue 4-Punkte-Response Woche 52, N' n (%) | 105<br>72,45<br>(65,86) | 82<br>61,46<br>(60,85) | 1,30<br>[0,71; 2,36]<br>0,391 | 1,08<br>[0,87; 1,34]<br>0,469 | 0,050<br>[-0,085; 0,185]<br>0,468 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 42.1

### Zusammenfassung

Die Auswertungen des FACIT-Fatigue-Scores (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie des binären Endpunkts FACIT-Fatigue 4-Punkte-Response in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.2 Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) – RCT**

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts HAQ-DI – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p><b>HAQ-DI</b></p> <p>Der HAQ-DI ist ein etablierter Fragebogen zur Messung des Langzeiteinflusses von PsA auf die körperliche Funktionsfähigkeit und Aktivitätseinschränkung der Patienten. Er wird von den Patienten selbst ausgefüllt und misst die Funktionsfähigkeit mittels 20 Fragen in 8 verschiedenen Kategorien: Aufstehen, Anziehen und Körperpflege, Hygiene, Essen, Gehen, nach etwas greifen, Greifen und Öffnen und andere Tätigkeiten.</p> <p>Jedes Item wird auf einer 4-Punkte Skala von 0 bis 3 bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: „Ohne Schwierigkeiten“,</li> <li>• 1: „Mit leichten Schwierigkeiten“</li> <li>• 2: „Mit großen Schwierigkeiten“</li> <li>• 3: „Konnte ich nicht“</li> </ul> <p>Der Score der jeweiligen Kategorie wird durch die Frage mit dem höchsten bewerteten Wert definiert. Der HAQ-DI-Gesamtscore entspricht dem Mittelwert der Scores für die 8 Kategorien und kann somit Werte von 0 bis 3 annehmen. Falls mehr als zwei Kategorien oder 25 % der Werte fehlen, wird kein Score vergeben. Ein höherer HAQ-DI bedeutet eine höhere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit.</p> <p>Falls ein Item fehlt oder eine Antwort nicht eindeutig ist, so wird der Score der zugehörigen Kategorie durch die übrigen Items ermittelt. Es wird zusätzlich abgefragt, ob „Hilfsmittel“ und/oder „Hilfe einer anderen Person“ für die abgefragten Tätigkeiten nötig waren. Falls eine dieser Fragen bejaht wird, so wird der Score nach oben angepasst auf 2. Falls der Score bereits die Werte 2 oder 3 aufweist bleibt er unverändert. Diese Fragen bezogen auf Hilfestellungen können somit den Score nur zu 2 ändern und nicht zu 1 oder 3.</p> <p>Der HAQ-DI wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 erhoben.</p> <p><b>HAQ-DI-Verbesserung (<math>\geq 0,35 / 0,3</math>)</b></p> <p>Eine Verbesserung des HAQ-DI um 0,35 gilt bei Patienten mit PsA als minimale relevante Änderung. In diesem Dossier wird daher eine Verbesserung des HAQ-DI um 0,35 in Woche 52 dargestellt.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den HAQ-DI (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die adjustierten mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardfehlern zu allen Erhebungszeitpunkten sowie die Mittelwertdifferenz mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert zu Woche 52; Auswertung unter Verwendung eines MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>• Der Anteil der Patienten mit HAQ-DI-Verbesserung <math>\geq 0,35</math> in Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte mittels multipler Imputation des HAQ-DI Gesamtscores ersetzt)</li> <li>• Die HAQ-DI-Verbesserung <math>\geq 0,3</math> war präspezifiziert und wurde ebenfalls berechnet. Sie wird in derselben Tabelle dargestellt wie die 0,35-Verbesserung, da diese beiden Parameter mathematisch identisch sind <sup>a</sup>.</li> </ul> |
| a:     | HAQ-DI ist eine Ganzzahl von 0-24 geteilt durch 8. Der Index kann demnach Werte von 0 bis 3 annehmen in Stufen von $1/8 = 0,125$ (0; 0,125; 0,25; 0,375; 0,5; ...). Die Differenz kann daher auch nur Werte in den Stufen 0,125 annehmen (...; -0,5; -0,375; -0,25; -0,125; 0; 0,125; ...). Eine Verbesserung um mindestens 0,3 und 0,35 entspricht folglich beides einer Verbesserung um mindestens 0,375.  |

*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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HAQ-DI 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HAQ-DI wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 % (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Endpunkt HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 110 (100,0)        | 100 (99,0)     | 210 (99,5)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:  | 108 (98,2)         | 95 (94,1)      | 203 (96,2)        |
| Woche 20:  | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |

|   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| Woche 28:   | 102 (92,7)         | 86 (85,1)      | 188 (89,1)        |
| Woche 32:   | 102 (92,7)         | 81 (80,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 36:   | 102 (92,7)         | 84 (83,2)      | 186 (88,2)        |
| Woche 40:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 48:   | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:   | 104 (94,5)         | 80 (79,2)      | 184 (87,2)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 6.0   |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)                              | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA                |        |
|---|--------------------|----------------|--------------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwert-<br>differenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>HAQ-DI – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                      |        |
| N'  | 110                | 100            |                                      |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn                     | 1,26 (0,63)        | 1,32 (0,69)    |                                      |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                       | 0,66 (0,61)        | 0,70 (0,59)    |                                      |        |
| Woche 2: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -0,20 (0,03)       | -0,21 (0,04)   |                                      |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -0,33 (0,04)       | -0,28 (0,04)   |                                      |        |
| Woche 8: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -0,40 (0,04)       | -0,33 (0,04)   |                                      |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,48 (0,05)       | -0,38 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,47 (0,05)       | -0,41 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 20: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,49 (0,05)       | -0,42 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,51 (0,05)       | -0,44 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 28: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,56 (0,05)       | -0,45 (0,05)   |                                      |        |

| CAIN457F2366 (FAS)                              | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA                |        |
|---|--------------------|----------------|--------------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwert-<br>differenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>HAQ-DI – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                      |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,57 (0,05)       | -0,45 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 36: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,58 (0,05)       | -0,49 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,57 (0,05)       | -0,50 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 44: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,60 (0,05)       | -0,57 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 48: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,61 (0,05)       | -0,57 (0,05)   |                                      |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -0,60 (0,05)       | -0,56 (0,05)   | -0,05 [-0,19;<br>0,09]               | 0,517  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 6.1

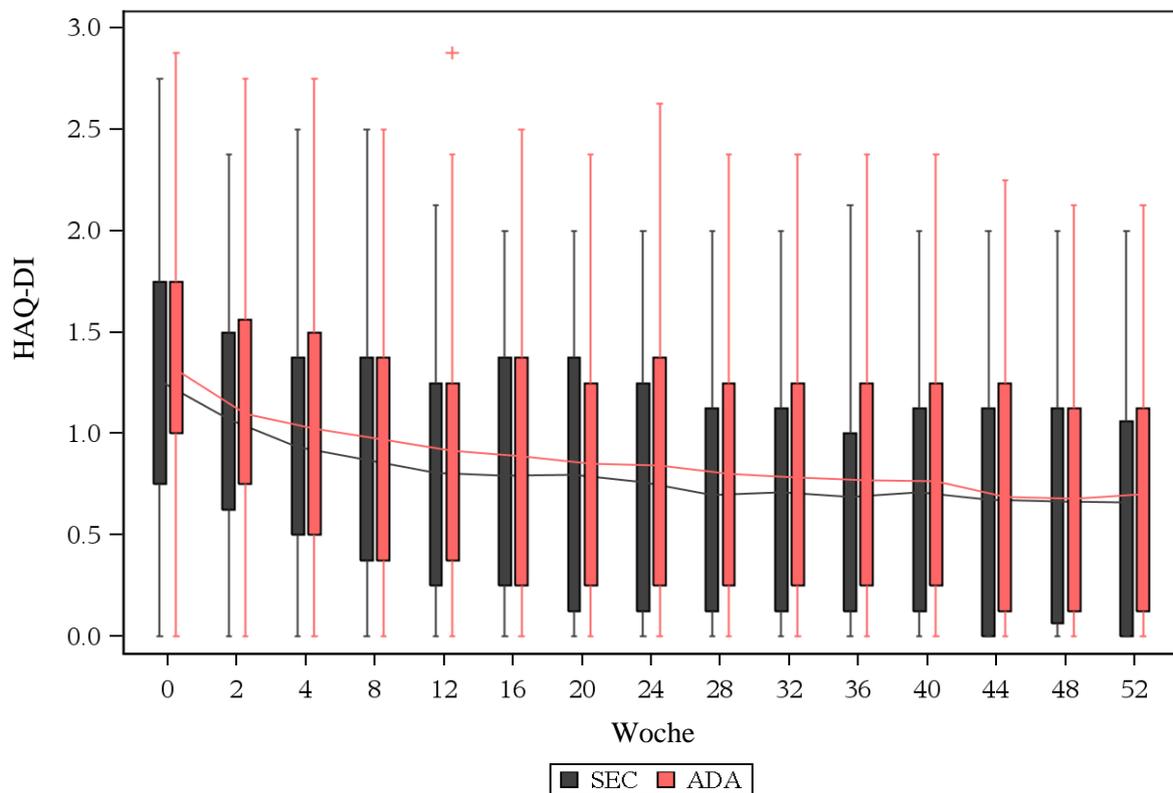


Abbildung 4-4: Zeitverlauf für den Endpunkt HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 6.1)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3$  /  $0,35$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3$ / $0,35$ ) <sup>a</sup> Woche 52, N' n (%) | 104<br>67,60<br>(61,45) | 80<br>62,99<br>(62,37) | 0,99<br>[0,55; 1,76]<br>0,961 | 0,99<br>[0,79; 1,23]<br>0,896 | -0,009<br>[-0,144; 0,126]<br>0,894 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; n.b.: nicht bestimmbar; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

a: Eine HAQ-DI Verbesserung  $\geq 0,3$  ist identisch im Vergleich zur HAQ-DI Verbesserung  $\geq 0,35$ , da HAQ-DI nur eine begrenzte Anzahl an Werten annehmen kann.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 7.1

## Zusammenfassung

Die Auswertungen des HAQ-DI (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie des binären Endpunkts HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3$  /  $0,35$ ) in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.3 Daktylitis – RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Daktylitis – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p><u>LDI</u><br/>Daktylitis wird durch den LDI gemessen, welcher die von Schmerzen begleitete Schwellung eines Fingers oder Zehs im Vergleich zum Finger oder Zeh der anderen Hand oder des anderen Fußes misst. Ein Mindest-Unterschied von 10 % in den Umfängen der Finger/Zehen muss gegeben sein, damit ein Finger/Zeh als von Daktylitis betroffen gilt. Das Verhältnis der Finger-/Zehen-Umfänge wird mit einem vereinfachten Schmerzempfindlichkeits-Score multipliziert (1 = ja, 0 = nein). Falls beide Seiten involviert sind oder falls der Umfang der gegenüberliegenden Seite nicht erfasst werden kann, wird der Umfang mit Daten aus einer Standard-Referenz-Tabelle verglichen. Für jeden von Daktylitis betroffenen Finger/Zeh errechnet sich ein Score. Die Einzel-Scores werden zu einem Gesamt-Score aufaddiert.</p> <p>Der LDI wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><u>Daktylitis Count</u><br/>Zusätzlich zum LDI wurde der Daktylitis Count erhoben, welcher die Anzahl an von Daktylitis betroffenen Fingern oder Zehen angibt (Werte von 0 bis 20).</p> <p>Der Daktylitis Count wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><u>Vorliegen einer Daktylitis</u><br/>Sobald an mindestens einem Finger oder Zeh Daktylitis vorkommt, wird der Patient als von Daktylitis betroffen gezählt. Das Vorliegen einer Daktylitis wurde in Woche 52 bewertet.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den LDI und den Daktylitis Count (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>Anteil der Patienten mit Vorliegen einer Daktylitis (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt)</li> </ul> |

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Daktylitis 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Daktylitis wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquoten liegen sowohl beim LDI als auch beim Daktylitis Count zu Woche 52 insgesamt bei 90,0 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 11,3 % (Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den Endpunkt LDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 98 (97,0)      | 208 (98,6)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 107 (97,3)         | 98 (97,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 94 (93,1)      | 203 (96,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 102 (92,7)         | 86 (85,1)      | 188 (89,1)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 85 (84,2)      | 190 (90,0)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 8.0   |                    |                |                   |

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Endpunkt Dactylitis Count aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 98 (97,0)      | 208 (98,6)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 107 (97,3)         | 98 (97,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 94 (93,1)      | 203 (96,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 102 (92,7)         | 86 (85,1)      | 188 (89,1)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 85 (84,2)      | 190 (90,0)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 9.0 |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt LDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>LDI – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 17,64 (49,52)      | 19,62 (58,36)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | -0,45 (6,91)       | 0,21 (1,94)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -19,72 (0,51)      | -18,88 (0,56)  | -0,85 [-2,34; 0,65]             | 0,267  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error. Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 8.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Dactylitis Count aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 1,42 (2,95)        | 1,33 (2,87)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 0,22 (1,33)        | 0,06 (0,32)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -1,21 (0,08)       | -1,34 (0,09)   | 0,13 [-0,11; 0,37]              | 0,300  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 9.1  |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Vorliegen einer Daktylitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                   | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101)    | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| Vorliegen einer Daktylitis Woche 52, N' n (%)  | 105<br>5,14 (4,67) | 85<br>4,78 (4,73) | 0,91<br>[0,22; 3,76]<br>0,901 | 1,02<br>[0,27; 3,88]<br>0,980 | -0,001<br>[-0,063; 0,062]<br>0,985 |
| <p>SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz;</p> <p>OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 10.1</p> |                    |                   |                               |                               |                                    |

## Zusammenfassung

Die Auswertungen des LDI (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn), des Daktylitis Counts (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie des binären Endpunkts Vorliegen einer Daktylitis in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.4 Leeds Enthesitis Index (LEI) – RCT**

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts LEI – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p><u>LEI</u></p> <p>Der LEI ist ein Enthesitis Index, welcher drei Sehnenansätze jeweils auf der rechten und linken Körperhälfte zur Feststellung einer Enthesitis nutzt. Diese Sehnenansätze werden auf Schmerzempfindlichkeit (1 = ja, 0 = nein) untersucht. Durch Aufaddieren ergibt sich der LEI, welcher Werte von 0 bis 6 annehmen kann. Ein höherer Index spiegelt eine höhere Belastung mit Enthesitis wider.</p> <p>Der LEI wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><u>Vorliegen einer Enthesitis</u></p> <p>Zusätzlich zum LEI wird der Anteil an Patienten erhoben, bei welchen in Woche 52 eine Enthesitis vorlag (LEI &gt; 0).</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den LEI (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>Anteil der Patienten mit Vorliegen einer Enthesitis in Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt)</li> </ul> |

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt LEI 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt LEI wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquoten liegen beim LEI zu Woche 52 insgesamt bei 90,0 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 11,3 % (Tabelle 4-56).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Endpunkt LEI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 98 (97,0)      | 208 (98,6)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 107 (97,3)         | 98 (97,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 94 (93,1)      | 203 (96,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 102 (92,7)         | 86 (85,1)      | 188 (89,1)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 83 (82,2)      | 189 (89,6)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 85 (84,2)      | 190 (90,0)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 11.0  |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt LEI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>LEI – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 1,31 (1,49)        | 2,00 (1,93)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 0,43 (0,96)        | 0,45 (1,07)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -1,14 (0,09)       | -1,21 (0,10)   | 0,07 [-0,21; 0,35]              | 0,620  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error. Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 11.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Vorliegen einer Enthesitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                  | Vergleich SEC vs. ADA    |                          |                             |
|--|--------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101)   | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert    |
| Vorliegen einer Enthesitis   | 105                | 85               | 0,80                     | 0,87                     | -0,033                      |
| Woche 52, N' n (%)   | 24,72<br>(22,47)   | 26,01<br>(25,75) | [0,41; 1,57]<br>0,514    | [0,53; 1,45]<br>0,602    | [-0,155;<br>0,089]<br>0,598 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. |                    |                  |                          |                          |                             |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 12.1   |                    |                  |                          |                          |                             |

### Zusammenfassung

Die Auswertungen des LEI (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie des binären Endpunkts Vorliegen einer Enthesitis in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.5 Psoriasis Area and Severity Index (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 4-59: Operationalisierung des Endpunkts PASI – RCT

| Studie                         | Operationalisierung  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
|--------------------------------|--|--------------------------------|------|---|---|------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|--------|---|
| EXCEED                         | <p><b>PASI</b></p> <p>Der PASI ist ein Instrument zur Ermittlung des Schweregrades von Plaque-Psoriasis. Die Erhebung erfolgt durch den Prüfarzt.</p> <p>Erythem (Rötung), Desquamation (Schuppung) und Induration (Dicke) werden jeweils für die vier Körperregionen Kopf (einschließlich Hals), Rumpf, Arme und Beine mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet.</p> <p>Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird im ersten Schritt der Anteil der betroffenen Körperoberfläche in einen Score (0-6) übersetzt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Betroffene Hautoberfläche in %</th> <th>Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>&lt; 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> </tbody> </table> <p>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.</p> <p>Die vier Körperabschnitte Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten entsprechen jeweils 10 %, 20 %, 30 % bzw. 40 % der Körperoberfläche und werden zur Ermittlung des PASI-Scores mit den im zweiten Schritt für die vier Körperabschnitte ermittelten Werten multipliziert. Die Summe der vier resultierenden Werte ergibt den gesamten PASI-Score.</p> <p>Der PASI kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.</p> <p>Der PASI wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><b>PASI-Response</b></p> <p>Die einzelnen PASI-Response-Raten (PASI75/90/100) verdeutlichen die prozentuale Verbesserung (mindestens 75 %, 90 % oder 100 %) der Psoriasis-Symptome in Woche 52 gegenüber Baseline.</p> <p><b>PASI ≤ 3</b></p> <p>Zusätzlich zum PASI und den PASI75/90/100-Response-Raten wird zudem der Anteil an Patienten ermittelt, welcher in Woche 52 einen absoluten PASI ≤ 3 erreicht.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den PASI (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>Anteil der Patienten mit einer PASI75/90/100-Response und der Patienten mit einem PASI ≤ 3 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte mittels multipler Imputation des PASI ersetzt.)</li> </ul> | Betroffene Hautoberfläche in % | Wert | 0 | 0 | < 10 | 1 | 10-29 | 2 | 30-49 | 3 | 50-69 | 4 | 70-89 | 5 | 90-100 | 6 |
| Betroffene Hautoberfläche in % | Wert   |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
| 0                              | 0  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
| < 10                           | 1  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
| 10-29                          | 2  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
| 30-49                          | 3  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
| 50-69                          | 4  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
| 70-89                          | 5  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |
| 90-100                         | 6  |                                |      |   |   |      |   |       |   |       |   |       |   |       |   |        |   |

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 4-60: 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim PASI zu Woche 52 insgesamt bei 89,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 10,3 % (Tabelle 4-61).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für den Endpunkt PASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)                                       | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 110 (100,0)        | 98 (97,0)      | 208 (98,6)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 97 (96,0)      | 207 (98,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 95 (94,1)      | 201 (95,3)        |
| Woche 16:  | 108 (98,2)         | 93 (92,1)      | 201 (95,3)        |

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| Woche 24:   | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 32:   | 103 (93,6)         | 86 (85,1)      | 189 (89,6)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 104 (94,5)         | 85 (84,2)      | 189 (89,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 13.0  |                    |                |                   |

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

### Ergebnisse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt PASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>PASI – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 16,15 (9,58)       | 14,98 (8,87)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 1,50 (2,79)        | 3,13 (4,55)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -14,10 (0,35)      | -12,14 (0,38)  | -1,96 [-2,97; -0,95]            | <0,001 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error. Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 13.1  |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Endpunkte PASI75/90/100-Response und PASI ≤ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)                     | Behandlungsgruppen   |                        | Vergleich SEC vs. ADA              |                                |                                   |
|--|----------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)       | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert           | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| PASI75-Response Woche 52,<br>N' n (%)  | 104<br>98,43 (89,48) | 85<br>67,38<br>(66,71) | 4,95<br>[2,23;<br>10,95]<br><0,001 | 1,34<br>[1,14; 1,57]<br><0,001 | 0,228<br>[0,114; 0,341]<br><0,001 |
| PASI90-Response Woche 52,<br>N' n (%)  | 104<br>77,97 (70,88) | 85<br>45,88<br>(45,43) | 3,11<br>[1,72; 5,61]<br><0,001     | 1,56<br>[1,21; 2,01]<br><0,001 | 0,255<br>[0,123; 0,386]<br><0,001 |
| PASI100-Response Woche 52,<br>N' n (%) | 104<br>43,79 (39,81) | 85<br>24,51<br>(24,27) | 2,16<br>[1,17; 3,99]<br>0,014      | 1,64<br>[1,08; 2,50]<br>0,021  | 0,155<br>[0,030; 0,281]<br>0,015  |
| PASI ≤ 3 Woche 52, N' n (%)            | 104<br>92,50 (84,09) | 85<br>64,73<br>(64,09) | 3,38<br>[1,67; 6,85]<br><0,001     | 1,31<br>[1,10; 1,56]<br>0,002  | 0,200<br>[0,079; 0,321]<br>0,001  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst; n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 14.1

### Zusammenfassung

Die Auswertung des PASI (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) zeigte eine statistisch signifikant höhere Verbesserung um 1,96 PASI-Punkte im Secukinumab-Arm als im Adalimumab-Arm beim Vergleich der mittleren adjustierten Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline (p<0,001) (Tabelle 4-62).

Die Auswertung der PASI-Response in Woche 52 zeigte im Relativen Risiko eine statistisch signifikant bessere PASI-Response im Secukinumab-Arm gegenüber dem Adalimumab-Arm für alle PASI-Response-Raten (Tabelle 4-63). Eine PASI75-Response erreichten hierbei unter Secukinumab 34 % mehr Patienten, eine PASI90-Response 56 % mehr Patienten und eine PASI100-Response 64 % mehr Patienten als unter Adalimumab. Des Weiteren war der Anteil an Patienten, welche in Woche 52 einen absoluten PASI ≤ 3 erreichten, im Secukinumab-Arm signifikant höher im Vergleich zum Adalimumab-Arm. Das Relative Risiko betrug hierbei 1,31 (p-Wert = 0,002).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzen durch den Patienten mittels VAS (Schmerz VAS) – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Schmerz VAS - RCT

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| EXCEED | <p>Die Einschätzung der Schmerzen durch den Patienten erfolgt anhand einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS), welche von „keine Schmerzen“ bis „unerträgliche Schmerzen“ reicht. Dies erfolgt in Antwort auf die Frage: „Bitte geben Sie mit einem vertikalen Strich ( ) auf der horizontalen Linie den stärksten Schmerz an, welchen Sie heute durch Ihre Psoriasis Arthritis hatten“.</p> <p>Die Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzen durch den Patienten mittels VAS wurde zu Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 erhoben.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für den VAS-Score (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz in Woche 52 mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> </ul> |

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz VAS 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerz VAS wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war,

das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim Endpunkt Schmerz VAS zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 % (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für den Endpunkt Schmerz VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 110 (100,0)        | 100 (99,0)     | 210 (99,5)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 108 (98,2)         | 95 (94,1)      | 203 (96,2)        |
| Woche 20:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 24:   | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:   | 102 (92,7)         | 86 (85,1)      | 188 (89,1)        |
| Woche 32:   | 102 (92,7)         | 81 (80,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 36:   | 102 (92,7)         | 84 (83,2)      | 186 (88,2)        |
| Woche 40:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 48:   | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:   | 104 (94,5)         | 80 (79,2)      | 184 (87,2)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 15.0  |                    |                |                   |

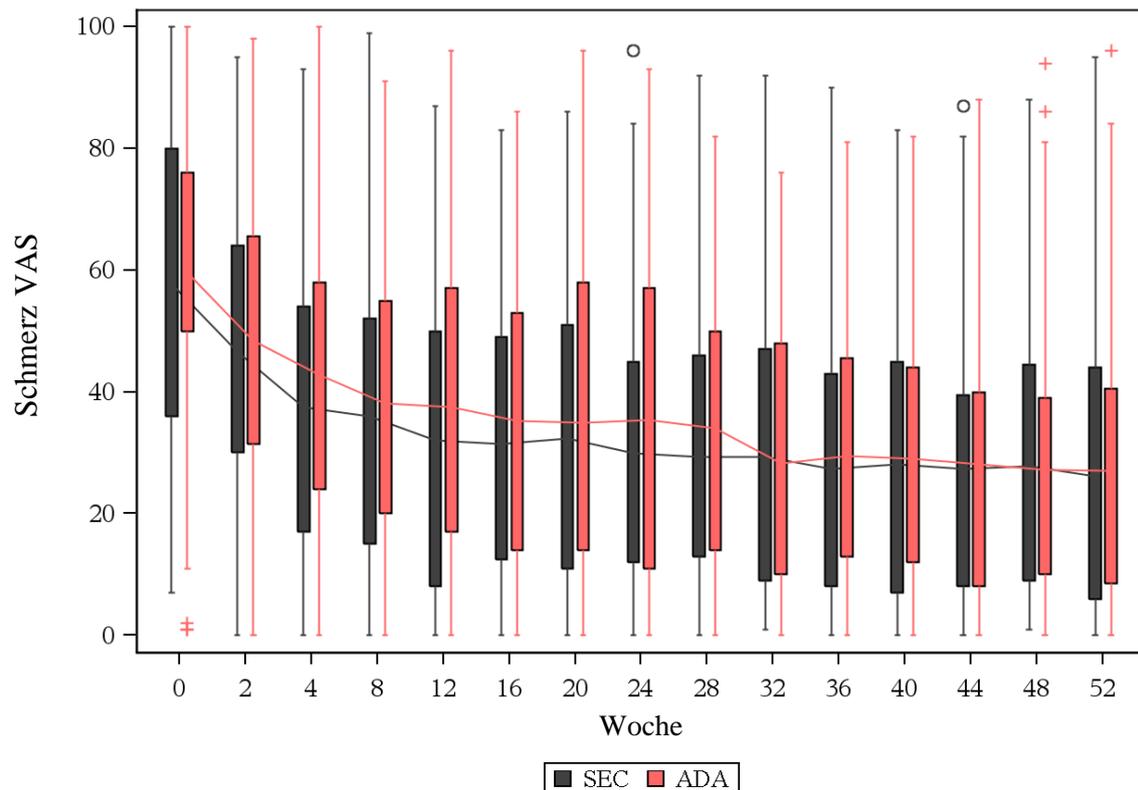
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse**

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA                |        |
|--|--------------------|----------------|--------------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwert-<br>differenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>Schmerz VAS – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                      |        |
| N'   | 110                | 100            |                                      |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 57,89 (25,01)      | 59,71 (24,00)  |                                      |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 26,17 (22,68)      | 27,06 (22,73)  |                                      |        |
| Woche 2: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -11,54 (1,84)      | -10,65 (1,94)  |                                      |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -20,77 (1,96)      | -16,07 (2,06)  |                                      |        |
| Woche 8: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -22,29 (1,99)      | -20,63 (2,10)  |                                      |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -26,22 (2,13)      | -21,40 (2,24)  |                                      |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -27,10 (2,07)      | -23,58 (2,19)  |                                      |        |
| Woche 20: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -26,29 (2,22)      | -23,24 (2,38)  |                                      |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -27,51 (2,13)      | -22,89 (2,28)  |                                      |        |
| Woche 28: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -28,59 (1,98)      | -23,49 (2,12)  |                                      |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -28,74 (2,04)      | -28,92 (2,22)  |                                      |        |
| Woche 36: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -30,98 (1,94)      | -28,58 (2,10)  |                                      |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -30,20 (2,05)      | -28,13 (2,23)  |                                      |        |
| Woche 44: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -31,23 (2,07)      | -28,79 (2,24)  |                                      |        |
| Woche 48: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -30,02 (2,07)      | -29,68 (2,25)  |                                      |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -31,64 (2,07)      | -30,32 (2,27)  | -1,32 [-7,37;<br>4,73]               | 0,667  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                      |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 15.1   |                    |                |                                      |        |

Abbildung 4-5: Zeitverlauf für den Endpunkt Schmerz VAS aus RCT mit dem zu



bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 15.1)

### Zusammenfassung

Die Auswertung der Schmerz VAS (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Vergleich der Mittelwertdifferenzen in Woche 52 (Tabelle 4-67).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

#### 4.3.1.3.1.2.7 Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS (PatGA VAS)- 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 PatGA VAS – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p>Die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten wird anhand einer 100 mm VAS durchgeführt, welche von „sehr gut“ bis „sehr schlecht“ reicht. Die Frage dazu an die Patienten lautet: „Berücksichtigen Sie alle Auswirkungen der Psoriasisarthritis auf Sie und geben Sie mit einem senkrechten Strich ( ) durch die waagrechte Linie an, wie gut es Ihnen heute geht.“ Die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 erhoben.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für den VAS-Score (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz in Woche 52 mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> </ul> |

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 den Endpunkt PatGA VAS 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PatGA VAS wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim Endpunkt PatGA VAS zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 % (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für den Endpunkt PatGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 110 (100,0)        | 100 (99,0)     | 210 (99,5)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 108 (98,2)         | 95 (94,1)      | 203 (96,2)        |
| Woche 20:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 24:   | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:   | 102 (92,7)         | 86 (85,1)      | 188 (89,1)        |
| Woche 32:   | 102 (92,7)         | 81 (80,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 36:   | 102 (92,7)         | 84 (83,2)      | 186 (88,2)        |
| Woche 40:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 48:   | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:   | 104 (94,5)         | 80 (79,2)      | 184 (87,2)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 16.0  |                    |                |                   |

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

**Ergebnisse**

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt PatGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)                              | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| N'  | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn                     | 63,93 (21,29)      | 64,11 (20,56)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                       | 29,38 (21,99)      | 28,03 (23,01)  |                                 |        |
| Woche 2: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -16,21 (1,76)      | -14,44 (1,85)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -23,02 (1,88)      | -18,92 (1,97)  |                                 |        |
| Woche 8: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -26,42 (1,94)      | -23,15 (2,04)  |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -27,81 (2,05)      | -26,06 (2,15)  |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -29,29 (1,93)      | -25,50 (2,04)  |                                 |        |
| Woche 20: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -29,38 (2,06)      | -27,21 (2,20)  |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -28,09 (2,14)      | -24,93 (2,29)  |                                 |        |
| Woche 28: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -28,88 (2,04)      | -28,80 (2,20)  |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -32,60 (2,03)      | -27,81 (2,20)  |                                 |        |
| Woche 36: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -34,35 (1,98)      | -30,47 (2,14)  |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -33,82 (2,04)      | -30,69 (2,21)  |                                 |        |
| Woche 44: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -34,29 (2,08)      | -32,59 (2,26)  |                                 |        |
| Woche 48: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -33,67 (2,10)      | -33,86 (2,28)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -34,21 (2,16)      | -33,58 (2,37)  | -0,63 [-6,96; 5,69]             | 0,843  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 16.1

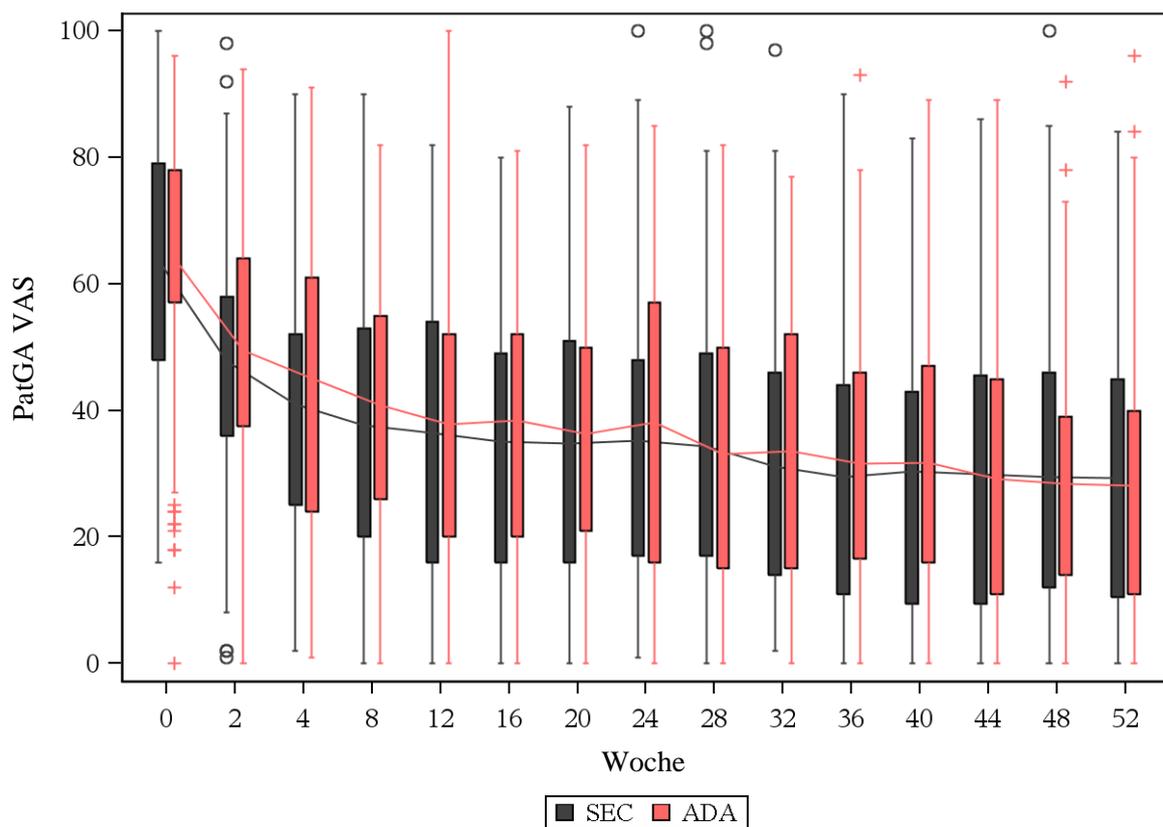


Abbildung 4-6: Zeitverlauf für den Endpunkt PatGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 15.1)

### Zusammenfassung

Die Auswertung der PatGA VAS (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Vergleich der Mittelwertdifferenzen in Woche 52 (Tabelle 4-71).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

#### 4.3.1.3.1.2.8 Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für PASDAS mittels VAS (PatGA PASDAS VAS)- RCT

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts PatGA PASDAS VAS – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p>Die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität für den Endpunkt PASDAS durch den Patienten wird anhand einer 100 mm VAS durchgeführt, welche von „ausgezeichnet“ bis „schlecht“ reicht. Die Frage dazu an die Patienten lautet: „Wie würden Sie Ihr Befinden in der vergangenen Woche bewerten, wenn Sie daran denken, wie sich Ihre PSORIASIS und Ihre ARTHRITIS insgesamt auf Sie ausgewirkt haben?“</p> <p>Die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität für den Endpunkt PASDAS durch den Patienten wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für den VAS-Score (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz in Woche 52 mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> </ul> |

*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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim Endpunkt PatGA PASDAS VAS zu Woche 52 insgesamt bei 88,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,3 % (Tabelle 4-74).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 110 (100,0)        | 100 (99,0)     | 210 (99,5)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 96 (95,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 103 (93,6)         | 86 (85,1)      | 189 (89,6)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 82 (81,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 17.0  |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)                                       | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>PatGA PASDAS VAS – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn                              | 70,65 (19,23)      | 69,18 (19,53)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                                | 31,33 (23,09)      | 30,16 (24,11)  |                                 |        |
| Woche 2: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)           | -19,42 (1,72)      | -16,14 (1,81)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)           | -27,42 (1,92)      | -23,15 (2,02)  |                                 |        |

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>PatGA PASDAS VAS – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| Woche 8: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -32,14 (2,01)      | -25,99 (2,11)  |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -33,32 (2,05)      | -29,06 (2,15)  |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -34,48 (2,01)      | -29,77 (2,12)  |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -34,04 (2,05)      | -30,64 (2,20)  |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -36,44 (1,99)      | -33,23 (2,14)  |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -38,57 (2,07)      | -35,67 (2,25)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -38,70 (2,25)      | -38,14 (2,47)  | -0,56 [-7,16; 6,03]             | 0,866  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error. Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 17.1 |                    |                |                                 |        |

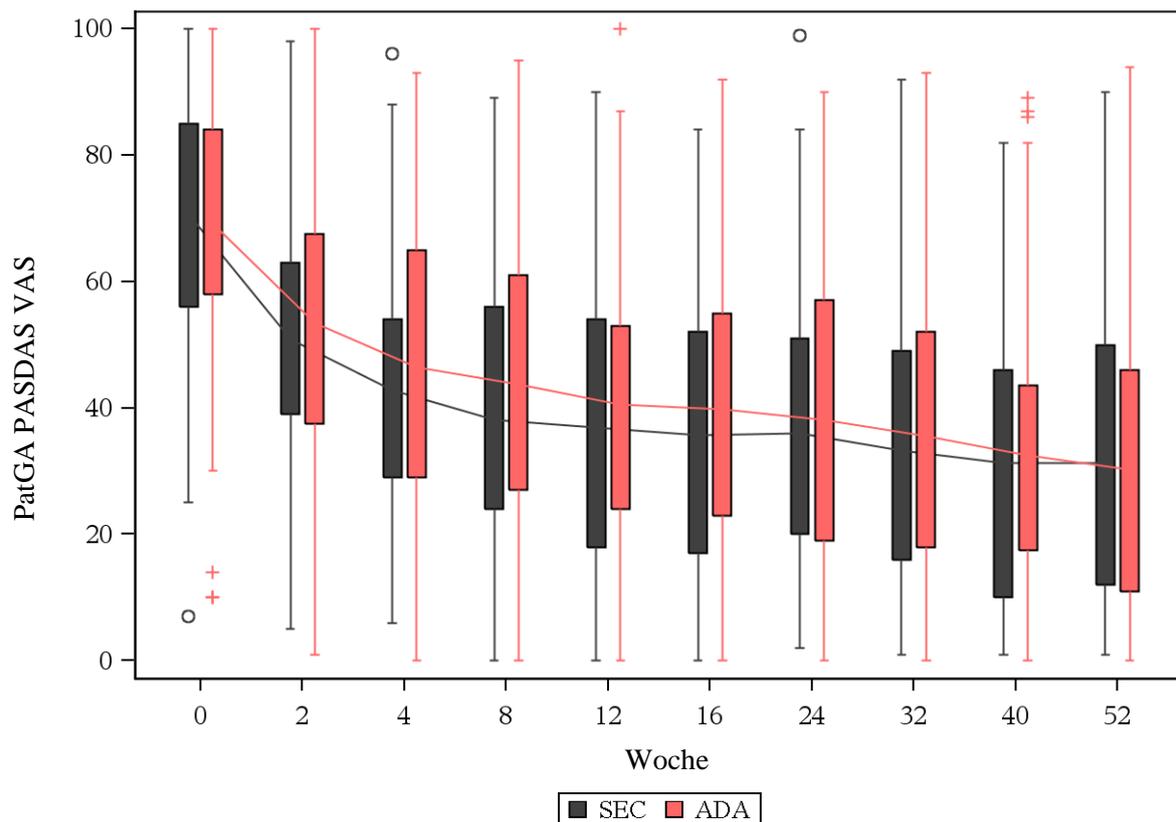


Abbildung 4-7: Zeitverlauf für den Endpunkt PatGA PASDAS VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 17.1)

### Zusammenfassung

Die Auswertung der PatGA PASDAS VAS (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Vergleich der Mittelwertdifferenz in Woche 52 (Tabelle 4-75).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

#### 4.3.1.3.1.2.9 Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch Arzt mittels VAS (PhGA VAS) - RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts PhGA VAS – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p>Die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt erfolgt mittels 100 mm VAS, welche von 0 (keine Krankheitsaktivität) bis 100 (maximale Krankheitsaktivität) reicht. Die Ärzte werden aufgefordert wie folgt vorzugehen: „Berücksichtigen Sie alle Aspekte der Krankheitsauswirkung auf Ihren Patienten/Ihre Patientin; geben Sie dann mit einem Strich auf der Skala an, wie gut sein/ihr Zustand heute ist.“</p> <p>Die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 erhoben.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für den VAS-Score (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz in Woche 52 mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> </ul> |

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PhGA VAS 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PhGA VAS wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim Endpunkt PhGA VAS zu Woche 52 insgesamt bei 88,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 11,4 % (Tabelle 4-78).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für den Endpunkt PhGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)                                       | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 97 (96,0)      | 207 (98,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 97 (96,0)      | 203 (96,2)        |
| Woche 16:  | 107 (97,3)         | 92 (91,1)      | 199 (94,3)        |
| Woche 20:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 28:  | 101 (91,8)         | 83 (82,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:  | 101 (91,8)         | 79 (78,2)      | 180 (85,3)        |

| CAIN457F2366 (FAS) | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|
|                    | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| Woche 36:          | 101 (91,8)         | 83 (82,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 40:          | 104 (94,5)         | 81 (80,2)      | 185 (87,7)        |
| Woche 44:          | 102 (92,7)         | 83 (82,2)      | 185 (87,7)        |
| Woche 48:          | 99 (90,0)          | 81 (80,2)      | 180 (85,3)        |
| Woche 52:          | 103 (93,6)         | 83 (82,2)      | 186 (88,2)        |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 18.0

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt PhGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)                               | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>PhGA VAS – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn                      | 64,78 (15,08)      | 64,68 (13,90)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                        | 15,38 (15,05)      | 17,72 (15,32)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -49,08 (1,47)      | -46,47 (1,61)  | -2,61 [-6,92; 1,70]             | 0,233  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error. Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 18.1

## Zusammenfassung

Die Auswertung der PhGA VAS (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Vergleich der Mittelwertdifferenz in Woche 52 (Tabelle 4-79).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

#### 4.3.1.3.1.2.10 Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke (Swollen Joint Count [SJC] und Tender Joint Count [TJC]) – 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 Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke – RCT

| Studie                                     | Operationalisierung   |                     |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
|--|---|---------------------|---------------------------------|--|--|-------------|-------------|-------------|-----------------|---|---|---|-------------------|---|---|---|-------------|---|---|---|-------------|---|---|---|----------------------------|----|----|----|--|----|----|---|--|---|---|------------|--------------------------------|-----|-----|--|-------------------|---|---|--|---------------------------------|---|---|--|----------------------------|----|----|--|---|----|----|--|--------------------------|---|---|--|-------------------------|---|---|--|--------------------------|---|---|--|---|---|--|--|--------------------------------|---|--|--|
| EXCEED                                     | <p>Das Zählen geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke ist eine anerkannte und geläufige Untersuchung bei PsA-Patienten in klinischen Studien. Für verschiedene kombinierte Endpunkte wird eine unterschiedliche Anzahl an Gelenken auf Druckschmerz (78, 68, 28 Gelenke) und auf Schwellung (76, 66, 28 Gelenke) untersucht.</p> <p>In folgender Übersicht sind die Gelenke und deren Anzahl aufgelistet, welche jeweils berücksichtigt werden. Druckschmerz und Schwellung an den Gelenken werden entweder als vorhanden (= 1) oder nicht vorhanden gezählt (= 0).</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Untersuchte Gelenke</th> <th colspan="3">Anzahl der untersuchten Gelenke</th> </tr> <tr> <th>TJC78/SJC76</th> <th>TJC68/SJC66</th> <th>TJC28/SJC28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schultergelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Ellenbogengelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Handgelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Kniegelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Metacarpophalangealgelenke</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Proximale Interphalangealgelenke der Hände</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Distale Interphalangealgelenke der Hände</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>2 (Daumen)</td> </tr> <tr> <td><i>Hüftgelenke<sup>a</sup></i></td> <td>(2)</td> <td>(2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Talotibialgelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittlere Tarsometatarsalgelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Metatarsophalangealgelenke</td> <td>10</td> <td>10</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proximale Interphalangealgelenke der Füße</td> <td>10</td> <td>10</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Temporomandibulargelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sternoklavikulargelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Acromioklavikulargelenke</td> <td>2</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Distale Interphalangealgelenke der Füße</td> <td>8</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Primäre Carpometacarpalgelenke</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Hüftgelenke werden beim SJC nicht berücksichtigt<br/>TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (Tender Joint Count); SJC: Anzahl geschwollener Gelenke (Swollen Joint Count)</p> <p>Synoviale Flüssigkeit und/oder Schwellung des weichen Gewebes, aber kein knöcherner Überwuchs, wird als Schwellung berücksichtigt. Daktylitis eines Fingers oder Zehs zählt als ein geschwollenes und druckschmerzhaftes Gelenk.</p> <p>Die Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke wurde bei Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 erhoben.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für alle Joint Counts (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> </ul> | Untersuchte Gelenke | Anzahl der untersuchten Gelenke |  |  | TJC78/SJC76 | TJC68/SJC66 | TJC28/SJC28 | Schultergelenke | 2 | 2 | 2 | Ellenbogengelenke | 2 | 2 | 2 | Handgelenke | 2 | 2 | 2 | Kniegelenke | 2 | 2 | 2 | Metacarpophalangealgelenke | 10 | 10 | 10 | Proximale Interphalangealgelenke der Hände | 10 | 10 | 8 | Distale Interphalangealgelenke der Hände | 8 | 8 | 2 (Daumen) | <i>Hüftgelenke<sup>a</sup></i> | (2) | (2) |  | Talotibialgelenke | 2 | 2 |  | Mittlere Tarsometatarsalgelenke | 2 | 2 |  | Metatarsophalangealgelenke | 10 | 10 |  | Proximale Interphalangealgelenke der Füße | 10 | 10 |  | Temporomandibulargelenke | 2 | 2 |  | Sternoklavikulargelenke | 2 | 2 |  | Acromioklavikulargelenke | 2 | 2 |  | Distale Interphalangealgelenke der Füße | 8 |  |  | Primäre Carpometacarpalgelenke | 2 |  |  |
| Untersuchte Gelenke                        | Anzahl der untersuchten Gelenke   |                     |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
|  | TJC78/SJC76   | TJC68/SJC66         | TJC28/SJC28                     |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Schultergelenke                            | 2   | 2                   | 2                               |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Ellenbogengelenke                          | 2   | 2                   | 2                               |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Handgelenke                                | 2   | 2                   | 2                               |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Kniegelenke                                | 2   | 2                   | 2                               |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Metacarpophalangealgelenke                 | 10  | 10                  | 10                              |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Proximale Interphalangealgelenke der Hände | 10  | 10                  | 8                               |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Distale Interphalangealgelenke der Hände   | 8   | 8                   | 2 (Daumen)                      |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| <i>Hüftgelenke<sup>a</sup></i>             | (2)   | (2)                 |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Talotibialgelenke                          | 2   | 2                   |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Mittlere Tarsometatarsalgelenke            | 2   | 2                   |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Metatarsophalangealgelenke                 | 10  | 10                  |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Proximale Interphalangealgelenke der Füße  | 10  | 10                  |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Temporomandibulargelenke                   | 2   | 2                   |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Sternoklavikulargelenke                    | 2   | 2                   |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Acromioklavikulargelenke                   | 2   | 2                   |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Distale Interphalangealgelenke der Füße    | 8   |                     |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |
| Primäre Carpometacarpalgelenke             | 2   |                     |                                 |  |  |             |             |             |                 |   |   |   |                   |   |   |   |             |   |   |   |             |   |   |   |                            |    |    |    |  |    |    |   |  |   |   |            |                                |     |     |  |                   |   |   |  |                                 |   |   |  |                            |    |    |  |   |    |    |  |                          |   |   |  |                         |   |   |  |                          |   |   |  |   |   |  |  |                                |   |  |  |

*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 den Endpunkt Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt bei allen Joint Counts zu Woche 52 insgesamt bei 88,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 12,3 % (Tabelle 4-82, Tabelle 4-83, Tabelle 4-84, Tabelle 4-85, Tabelle 4-86 und Tabelle 4-87).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 108 (98,2)         | 93 (92,1)      | 201 (95,3)        |
| Woche 20:   | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:   | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:   | 100 (90,9)         | 84 (83,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:   | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:   | 100 (90,9)         | 83 (82,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 40:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:   | 102 (92,7)         | 82 (81,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 48:   | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:   | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 19.0  |                    |                |                   |

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für den Endpunkt SJC66 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>   |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:  | 108 (98,2)         | 93 (92,1)      | 201 (95,3)        |
| Woche 20:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:  | 100 (90,9)         | 84 (83,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:  | 100 (90,9)         | 83 (82,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 40:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:  | 102 (92,7)         | 82 (81,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 48:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 20.0 |                    |                |                   |

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Endpunkt SJC76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>   |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:  | 108 (98,2)         | 93 (92,1)      | 201 (95,3)        |
| Woche 20:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:  | 100 (90,9)         | 84 (83,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:  | 100 (90,9)         | 83 (82,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 40:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:  | 102 (92,7)         | 82 (81,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 48:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 21.0 |                    |                |                   |

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für den Endpunkt TJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>   |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:  | 108 (98,2)         | 93 (92,1)      | 201 (95,3)        |
| Woche 20:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:  | 100 (90,9)         | 84 (83,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:  | 100 (90,9)         | 83 (82,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 40:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:  | 102 (92,7)         | 82 (81,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 48:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 24.0 |                    |                |                   |

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den Endpunkt TJC68 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>   |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:  | 108 (98,2)         | 93 (92,1)      | 201 (95,3)        |
| Woche 20:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:  | 100 (90,9)         | 84 (83,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:  | 100 (90,9)         | 83 (82,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 40:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:  | 102 (92,7)         | 82 (81,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 48:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 25.0 |                    |                |                   |

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den Endpunkt TJC78 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>   |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 109 (99,1)         | 100 (99,0)     | 209 (99,1)        |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:  | 108 (98,2)         | 93 (92,1)      | 201 (95,3)        |
| Woche 20:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:  | 100 (90,9)         | 84 (83,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:  | 100 (90,9)         | 83 (82,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 40:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| Woche 44:  | 102 (92,7)         | 82 (81,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 48:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 52:  | 104 (94,5)         | 83 (82,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 26.0 |                    |                |                   |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse**

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 5,38 (3,91)        | 5,54 (4,53)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 0,49 (1,14)        | 0,80 (1,71)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -4,98 (0,13)       | -4,72 (0,15)   | -0,27 [-0,66; 0,12]             | 0,171  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 19.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt SJC66 - Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SJC66 - Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 8,75 (6,17)        | 9,87 (7,46)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 0,93 (2,18)        | 1,34 (2,80)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -8,23 (0,22)       | -8,01 (0,24)   | -0,22 [-0,88; 0,44]             | 0,508  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 20.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt SJC76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SJC76 – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 9,27 (6,53)        | 10,69 (8,16)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 0,99 (2,38)        | 1,39 (2,89)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -8,77 (0,24)       | -8,60 (0,26)   | -0,17 [-0,87; 0,52]             | 0,621  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 21.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt TJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>TJC28 – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 8,93 (5,58)        | 9,24 (5,99)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 1,63 (2,88)        | 2,24 (3,26)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -7,48 (0,28)       | -6,95 (0,31)   | -0,53 [-1,35; 0,29]             | 0,204  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 24.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt TJC68 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>TJC68 – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 16,49 (9,41)       | 18,40 (11,41)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 3,10 (4,69)        | 3,86 (5,89)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -14,01 (0,49)      | -13,55 (0,53)  | -0,45 [-1,88; 0,98]             | 0,533  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 25.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt TJC78 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>TJC78 – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn  | 17,40 (9,96)       | 19,70 (12,54)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 3,23 (4,86)        | 4,02 (6,25)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -14,92 (0,51)      | -14,48 (0,56)  | -0,44 [-1,94; 1,06]             | 0,564  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 26.1   |                    |                |                                 |        |

### Zusammenfassung

Die Auswertungen der Endpunkte SJC28/66/76 und TJC28/68/78 (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Vergleich der Mittelwertdifferenzen in Woche 52 (Tabelle 4-88, Tabelle 4-90, Tabelle 4-91, Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

#### 4.3.1.3.1.2.11 Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)-Enthesitis-Index - RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts SPARCC-Enthesitis-Index – RCT

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| EXCEED | <p><u>SPARCC-Enthesitis-Index</u></p> <p>Der SPARCC-Enthesitis-Index ist ein Score zur klinischen Beurteilung der Enthesitis durch Untersuchung von insgesamt 16 Enthesen. Es werden die folgenden Stellen jeweils an der rechten und linken Seite auf Druckschmerz untersucht und in die Berechnung des Scores aufgenommen: Trochanter Major, Quadrizeps-Insertion in den oberen Rand der Kniescheibe, Insertion der Patellasehne in den unteren Teil der Kniescheibe oder des tibialen Tuberkels, Insertion der Achillessehne in das Fersenbein, Insertion der Plantarfaszie in das Fersenbein, medialer und lateraler Epicondylus, Insertion des Supraspinatus in das Tuberculum majus humeri. Die addierte An- oder Abwesenheit (1/0) druckschmerzhafter Enthesen resultiert in einem Gesamt-Score von 0 bis 16, wobei ein höherer Wert entsprechend eine größere Enthesitis-Last bedeutet.</p> <p>Der SPARCC-Enthesitis-Index wurde bei Baseline und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><u>SPARCC – kein Vorliegen einer Enthesitis</u></p> <p>Patienten, die in Woche 52 einen SPARCC-Enthesitis-Index von 0 erreichen gelten als Responder in der binären Analyse.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den SPARCC-Enthesitis-Index (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>der Anteil der Patienten mit SPARCC-Enthesitis-Index = 0 in Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, alle Ergebnisse über multiple Imputation kombiniert)</li> </ul> |

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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index zu Woche 52 insgesamt bei 90,0 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 11,3 % (Tabelle 4-96).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-96: Rücklaufquoten für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:  | 110 (100,0)        | 100 (99,0)     | 210 (99,5)        |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 8:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 107 (97,3)         | 98 (97,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 95 (94,1)      | 204 (96,7)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 103 (93,6)         | 86 (85,1)      | 189 (89,6)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 85 (84,2)      | 190 (90,0)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 22.0  |                    |                |                   |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

## Ergebnisse

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt SPARCC-Enthesitis-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SPARCC-Enthesitis-Index – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 3,33 (3,47)        | 4,53 (4,38)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,89 (2,12)        | 0,96 (2,32)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -2,91 (0,19)       | -3,01 (0,21)   | 0,10 [-0,46; 0,67]              | 0,721  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 22.1  |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt SPARCC – kein Vorliegen einer Enthesitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| SPARCC – kein Vorliegen einer Enthesitis Woche 52, N' n (%)  | 105<br>79,04<br>(71,85) | 85<br>67,65<br>(66,98) | 1,29<br>[0,70; 2,37]<br>0,411 | 1,07<br>[0,89; 1,29]<br>0,456 | 0,049<br>[-0,079; 0,176]<br>0,454 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. |                         |                        |                               |                               |                                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 23.1   |                         |                        |                               |                               |                                   |

## Zusammenfassung

Die Auswertungen des *SPARCC-Enthesitis-Index* (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie des binären Endpunkts *SPARCC – kein Vorliegen einer Enthesitis* in

Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.12 American College of Rheumatology (ACR)-Response – RCT**

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts ACR-Response – RCT

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| EXCEED | <p>Die ACR-Response ist ein aus mehreren Komponenten kombinierter Endpunkt. Ein Patient gilt als ACR20-Responder, wenn folgende Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Verbesserung gegenüber Baseline in der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (von 78) um mindestens 20 %</li> <li>• Eine Verbesserung gegenüber Baseline in der Anzahl geschwollener Gelenke (von 76) um mindestens 20 %</li> <li>• Eine Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 20 % in mindestens 3 der folgenden 5 Komponenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS</li> <li>○ Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS</li> <li>○ Beurteilung der PsA-bedingten Schmerzintensität durch den Patienten mittels VAS</li> <li>○ HAQ-DI</li> <li>○ Systemische Entzündung (gemessen als hsCRP oder als ESR)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die systemische Entzündung wurde anhand hsCRP bestimmt, sofern hierzu Daten vorlagen. Nur bei Fehlen des hsCRP wurde die ESR herangezogen.</p> <p>Analog hierzu stellen ACR50- und ACR70-Response jeweils eine Verbesserung um mindestens 50 % bzw. 70 % bei der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke sowie bei 3 der 5 weiteren Komponenten dar.</p> <p>Die ACR20/50/70-Response gegenüber Baseline wurde für Woche 52 berechnet.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anteile an Patienten mit einer ACR20-, ACR50- und ACR70-Response in Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte zu allen Einzelkomponenten wurden mittels Multipler Imputation ersetzt)</li> </ul> |

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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ACR-Response 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ACR-Response wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Endpunkte ACR20- / ACR50- / ACR70-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)                   | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                      | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| ACR20-Response Woche 52,<br>N' n (%) | 104<br>88,71<br>(80,65) | 80<br>81,22<br>(80,42) | 1,06<br>[0,50; 2,23]<br>0,881 | 1,00<br>[0,87; 1,16]<br>0,966 | 0,002<br>[-0,113; 0,117]<br>0,969 |
| ACR50-Response Woche 52,<br>N' n (%) | 104<br>63,01<br>(57,28) | 80<br>56,58<br>(56,02) | 1,10<br>[0,61; 1,98]<br>0,757 | 1,02<br>[0,80; 1,31]<br>0,857 | 0,013<br>[-0,127; 0,152]<br>0,859 |
| ACR70-Response Woche 52,<br>N' n (%) | 104<br>35,52<br>(32,29) | 80<br>31,97<br>(31,65) | 1,05<br>[0,57; 1,93]<br>0,873 | 1,02<br>[0,68; 1,53]<br>0,921 | 0,006<br>[-0,122; 0,135]<br>0,923 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst; n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 27.1

## Zusammenfassung

Die Auswertungen der binären Endpunkte ACR20-, ACR50-, und ACR70-Response in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-101).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.13 Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA)- Index – RCT**

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts DAPSA-Index – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p><u>DAPSA-Index</u></p> <p>Der DAPSA-Index ist ein validierter Endpunkt zur Erfassung der Krankheitsaktivität speziell in Bezug auf die periphere Arthritis bei Patienten mit PsA.</p> <p>Der kombinierte Score besteht aus diesen fünf Items: Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken (bei Untersuchung von 66/68 Gelenken), Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität und des PsA-bezogenen Schmerzes sowie der systemischen Entzündung (gemessen mittels hsCRP).</p> <p>Der Score wird durch Aufsummieren der Einzelkomponenten berechnet:<br/> DAPSA= SJC66 + TJC68 + PtGA (cm VAS) + Schmerz (cm VAS) + hsCRP (mg/dl)</p> <p>Der DAPSA-Index wurde bei Baseline und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 erhoben.</p> <p><u>DAPSA – Remission und DAPSA – geringe Krankheitsaktivität</u></p> <p>Eine Remission liegt laut DAPSA-Index vor, wenn er Werte <math>\leq 4</math> annimmt und eine geringe Krankheitsaktivität liegt vor bei Werten <math>\leq 14</math>.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den DAPSA-Index (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>• die Anteile an Patienten, welche in Woche 52 laut DAPSA eine Remission (DAPSA-Index <math>\leq 4</math>) oder geringe Krankheitsaktivität (DAPSA-Index <math>\leq 14</math>) aufweisen (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte durch Multiple Imputation des DAPSA-Index ersetzt)</li> </ul> |

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 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DAPSA-Index 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DAPSA-Index wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim DAPSA-Index zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 % (Tabelle 4-104).

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für den Endpunkt DAPSA-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)                                       | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 107 (97,3)         | 98 (97,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 4:   | 108 (98,2)         | 97 (96,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 8:   | 107 (97,3)         | 96 (95,0)      | 203 (96,2)        |
| Woche 12:  | 105 (95,5)         | 98 (97,0)      | 203 (96,2)        |
| Woche 16:  | 107 (97,3)         | 91 (90,1)      | 198 (93,8)        |
| Woche 20:  | 106 (96,4)         | 90 (89,1)      | 196 (92,9)        |
| Woche 24:  | 106 (96,4)         | 91 (90,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 28:  | 100 (90,9)         | 84 (83,2)      | 184 (87,2)        |
| Woche 32:  | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:  | 100 (90,9)         | 82 (81,2)      | 182 (86,3)        |
| Woche 40:  | 104 (94,5)         | 82 (81,2)      | 186 (88,2)        |
| Woche 44:  | 102 (92,7)         | 82 (81,2)      | 184 (87,2)        |

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| Woche 48:   | 99 (90,0)          | 80 (79,2)      | 179 (84,8)        |
| Woche 52:   | 104 (94,5)         | 80 (79,2)      | 184 (87,2)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 28.0  |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt DAPSA-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>DAPSA-Index – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 38,46 (15,40)      | 41,96 (18,50)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 10,10 (9,37)       | 11,18 (10,83)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -29,33 (0,92)      | -28,60 (1,01)  | -0,73 [-3,44; 1,98]             | 0,596  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 28.1  |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Endpunkte DAPSA – geringe Krankheitsaktivität und DAPSA – Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| DAPSA – geringe Krankheitsaktivität Woche 52,<br>N' n (%) | 104<br>84,51<br>(76,83) | 80<br>70,86<br>(70,16) | 1,47<br>[0,76; 2,84]<br>0,248 | 1,10<br>[0,92; 1,30]<br>0,301 | 0,067<br>[-0,059; 0,192]<br>0,297  |
| DAPSA – Remission Woche 52,<br>N' n (%)                   | 104<br>29,00<br>(26,36) | 80<br>28,92<br>(28,63) | 0,90<br>[0,48; 1,69]<br>0,754 | 0,92<br>[0,59; 1,44]<br>0,721 | -0,023<br>[-0,146; 0,101]<br>0,719 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 29.1

### Zusammenfassung

Die Auswertungen des DAPSA-Index (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie der binären Endpunkte DAPSA – geringe Krankheitsaktivität und DAPSA – Remission in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-105 und Tabelle 4-106).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.14 Disease Activity Score 28 (DAS28) und EULAR-Response – RCT**

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts DAS28 und EULAR-Response - RCT

| Studie            | Operationalisierung  |                   |                                       |  |  |      |           |      |       |               |                   |                |           |                   |                   |                |      |                   |                |                |
|-------------------|--|-------------------|---------------------------------------|--|--|------|-----------|------|-------|---------------|-------------------|----------------|-----------|-------------------|-------------------|----------------|------|-------------------|----------------|----------------|
| EXCEED            | <p><b>DAS28</b></p> <p>Der DAS28 setzt sich aus den Komponenten Anzahl der druckschmerzhaften/geschwollenen Gelenke (TJC28/SJC28), Akute-Phase-Reaktion (gemessen als hsCRP oder ESR) und Geamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) zusammen. Die beiden Formeln zur Berechnung des Scores lauten, je nach Verwendung von ESR bzw. hsCRP, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DAS28-CRP = <math>0,56 * \sqrt{TJC28} + 0,28 * \sqrt{SJC28} + 0,36 * \ln(\text{hsCRP}+1) + 0,014 * \text{PatGA VAS} + 0,96</math></li> <li>DAS28-ESR = <math>0,56 * \sqrt{TJC28} + 0,28 * \sqrt{SJC28} + 0,70 * \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{PatGA VAS}</math></li> </ul> <p>Ein DAS28 &gt; 5,1 weist auf eine aktive Erkrankung hin. Der Schwellenwert für eine geringe Krankheitsaktivität ist als DAS28 ≤ 3,2 definiert, derjenige für eine Remission als DAS28 &lt; 2,6. Im Dossier wird primär der DAS28-CRP für die Analyse verwendet und der DAS28-ESR sekundär, falls für einen Patienten kein hsCRP-Wert vorliegt. Falls darüberhinaus eine der Mess-Komponenten fehlt, wird der DAS28 als fehlend gewertet.</p> <p>Der DAS28 wurde bei Baseline und in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 erhoben.</p> <p><b>EULAR-Response</b></p> <p>Darüber hinaus kombiniert die EULAR-Response die Krankheitsaktivität gemessen durch den DAS28 zu einem festen Zeitpunkt mit der Veränderung der Krankheitsaktivität zwischen zwei Messzeitpunkten. Bei der EULAR-Response werden die Patienten basierend auf ihren erreichten DAS28-Werten eingeteilt in „gute Responder“, „moderate Responder“ oder „Non-Responder“:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">DAS28 in Woche 52</th> <th colspan="3">DAS28 Verbesserung gegenüber Baseline</th> </tr> <tr> <th>&gt;1,2</th> <th>0,6 – 1,2</th> <th>&lt;0,6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 3,2</td> <td>gute Response</td> <td>moderate Response</td> <td>keine Response</td> </tr> <tr> <td>3,2 – 5,1</td> <td>moderate Response</td> <td>moderate Response</td> <td>keine Response</td> </tr> <tr> <td>&gt;5,1</td> <td>moderate Response</td> <td>keine Response</td> <td>keine Response</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die EULAR Response gegenüber Baseline wurde für Woche 52 berechnet.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für DAS28 (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>der Anteil der Patienten mit einer EULAR – geringen Krankheitsaktivität (DAS28 ≤ 3,2) oder einer EULAR – Remission (DAS28 &lt; 2,6) in Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte mittels multipler Imputation des DAS28 ersetzt)</li> <li>der Anteil der Patienten mit einer moderaten bis guten EULAR-Response in Woche 52 gegenüber Baseline (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte mittels multipler Imputation des DAS28 ersetzt)</li> </ul> | DAS28 in Woche 52 | DAS28 Verbesserung gegenüber Baseline |  |  | >1,2 | 0,6 – 1,2 | <0,6 | < 3,2 | gute Response | moderate Response | keine Response | 3,2 – 5,1 | moderate Response | moderate Response | keine Response | >5,1 | moderate Response | keine Response | keine Response |
| DAS28 in Woche 52 | DAS28 Verbesserung gegenüber Baseline  |                   |                                       |  |  |      |           |      |       |               |                   |                |           |                   |                   |                |      |                   |                |                |
|                   | >1,2   | 0,6 – 1,2         | <0,6                                  |  |  |      |           |      |       |               |                   |                |           |                   |                   |                |      |                   |                |                |
| < 3,2             | gute Response  | moderate Response | keine Response                        |  |  |      |           |      |       |               |                   |                |           |                   |                   |                |      |                   |                |                |
| 3,2 – 5,1         | moderate Response  | moderate Response | keine Response                        |  |  |      |           |      |       |               |                   |                |           |                   |                   |                |      |                   |                |                |
| >5,1              | moderate Response  | keine Response    | keine Response                        |  |  |      |           |      |       |               |                   |                |           |                   |                   |                |      |                   |                |                |

*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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DAS28 / EULAR-Response 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DAS28 und EULAR-Response wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim DAS28 zu Woche 52 insgesamt bei 86,7 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,4 % (Tabelle 4-109).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den Endpunkt DAS28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)                                       | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 2:   | 105 (95,5)         | 100 (99,0)     | 205 (97,2)        |
| Woche 4:   | 109 (99,1)         | 99 (98,0)      | 208 (98,6)        |
| Woche 8:   | 109 (99,1)         | 99 (98,0)      | 208 (98,6)        |
| Woche 12:  | 101 (91,8)         | 96 (95,0)      | 197 (93,4)        |

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| Woche 16:   | 107 (97,3)         | 93 (92,1)      | 200 (94,8)        |
| Woche 20:   | 105 (95,5)         | 90 (89,1)      | 195 (92,4)        |
| Woche 24:   | 104 (94,5)         | 90 (89,1)      | 194 (91,9)        |
| Woche 28:   | 100 (90,9)         | 82 (81,2)      | 182 (86,3)        |
| Woche 32:   | 100 (90,9)         | 81 (80,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 36:   | 99 (90,0)          | 82 (81,2)      | 181 (85,8)        |
| Woche 40:   | 104 (94,5)         | 82 (81,2)      | 186 (88,2)        |
| Woche 44:   | 101 (91,8)         | 82 (81,2)      | 183 (86,7)        |
| Woche 48:   | 99 (90,0)          | 81 (80,2)      | 180 (85,3)        |
| Woche 52:   | 103 (93,6)         | 80 (79,2)      | 183 (86,7)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 30.0  |                    |                |                   |

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DAS28 / EULAR-Response für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

## Ergebnisse

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt DAS28 – Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>DAS28 - Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 100            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 4,69 (0,88)        | 4,75 (1,02)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 2,42 (0,97)        | 2,52 (0,99)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -2,27 (0,09)       | -2,18 (0,10)   | -0,09 [-0,35; 0,16]             | 0,469  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 30.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Endpunkte EULAR – geringe Krankheitsaktivität, EULAR – Remission und EULAR – moderate bis gute Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)                                     | Behandlungsgruppen       |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|--|--------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)           | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| EULAR – geringe Krankheitsaktivität Woche 52, N' n (%) | 104<br>93,91<br>(85,37)  | 80<br>75,90<br>(75,15) | 2,13<br>[1,01; 4,52]<br>0,048 | 1,14<br>[0,98; 1,31]<br>0,080 | 0,102<br>[-0,010; 0,214]<br>0,073 |
| EULAR – Remission Woche 52, N' n (%)                   | 104<br>66,91<br>(60,83)  | 80<br>60,02<br>(59,43) | 1,09<br>[0,61; 1,94]<br>0,778 | 1,02<br>[0,81; 1,29]<br>0,840 | 0,014<br>[-0,123; 0,151]<br>0,841 |
| EULAR – moderate bis gute Response Woche 52, N' n (%)  | 104<br>104,35<br>(94,86) | 80<br>90,89<br>(89,99) | 2,26<br>[0,68; 7,50]<br>0,181 | 1,05<br>[0,97; 1,15]<br>0,231 | 0,049<br>[-0,030; 0,128]<br>0,226 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 31.1

## Zusammenfassung

Die Auswertungen des DAS28 (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie der binären Endpunkte EULAR – geringe Krankheitsaktivität, EULAR – Remission und EULAR – moderate bis gute Response in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-110 und Tabelle 4-111)

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.15 Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI) - RCT**

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung des Endpunkts mCPDAI - RCT

| Studie | Operationalisierung   |  |  |  |                                     |
|--------|---|--|--|--|-------------------------------------|
| EXCEED | <u>mCPDAI</u>   |  |  |  |                                     |
|        | Der mCPDAI klassifiziert die PsA in nicht betroffen, leicht, mittel und schwer nach Beurteilung der vier Domänen: periphere Gelenke, Haut, Enthesitis und Daktylitis:   |  |  |  |                                     |
|        | Domäne  | Nicht betroffen (0)                        | Leicht (1)                             | Mittel (2)   | Schwer (3)                          |
|        | Periphere Arthritis   | TJC68 und SJC66 = 0                        | TJC68 oder SJC66 ≤ 4; und HAQ-DI <0,5* | TJC68 oder SJC66 ≤ 4 und HAQ-DI >0,5; oder TJC oder SJC >4 und HAQ-DI <0,5 | TJC68 oder SJC66 >4 und HAQ-DI >0,5 |
|        | Haut-erkrankung   | PASI = 0                                   | PASI ≤ 10 und DLQI ≤ 10                | PASI ≤ 10 und DLQI >10; oder PASI >10 und DLQI ≤ 10                        | PASI >10 und DLQI >10               |
|        | Enthesitis  | Kein Vorliegen einer Enthesitis (laut LEI) | LEI ≤ 3 Stellen; HAQ-DI <0,5           | LEI ≤ 3 Stellen und HAQ-DI >0,5; oder LEI >3 Stellen und HAQ-DI <0,5       | LEI >3 und HAQ-DI >0,5              |
|        | Daktylitis  | Kein Vorliegen einer Daktylitis (laut LDI) | DC ≤ 3; HAQ-DI <0,5                    | DC ≤ 3 und HAQ-DI >0,5; oder DC >3 und HAQ-DI <0,5                         | DC >3 und HAQ-DI >0,5               |
|        | *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) nur gewertet, wenn klinische Manifestation der Domäne vorhanden (Gelenk/Enthesitis/Daktylitis).<br>mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DC: Dactylitis Count; TJC68: Tender Joint Count basierend auf 68 Gelenken; SJC66: Swollen Joint Count basierend auf 66 Gelenken   |  |  |  |                                     |
|        | Die Beurteilung der vier mCPDAI-Domänen reicht jeweils von 0 (nicht betroffen) bis 3 (schwer), so dass sich insgesamt eine Score-Bereich von 0 bis 12 ergibt. Die Formel zur Berechnung lautet wie folgt: mCPDAI = Periphere Arthritis (TJC68/SJC66 und HAQ-DI) + Hauterkrankung (PASI und DLQI) + Enthesitis (LEI und HAQ-DI) + Daktylitis (DC und HAQ-DI).<br>Der mCPDAI wurde bei Baseline und in den Wochen 4, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.<br><u>mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität</u><br>Eine geringe Krankheitsaktivität besteht bei Erreichen eines mCPDAI von 2 oder weniger.  |  |  |  |                                     |
|        | Im Dossier werden berichtet:  |  |  |  |                                     |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den mCPDAI (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>der Anteil der Patienten, welche in Woche 52 eine geringe Krankheitsaktivität (mCPDAI ≤ 2) erreichen (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte durch Multiple Imputation des mCPDAI ersetzt)</li> </ul> |  |  |  |                                     |

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 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt mCPDAI 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mCPDAI wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim mCPDAI zu Woche 52 insgesamt bei 86,7 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,4 % (Tabelle 4-114).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-114: Rücklaufquoten für den Endpunkt mCPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)                                       | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 96 (95,0)      | 206 (97,6)        |
| Woche 12:  | 105 (95,5)         | 95 (94,1)      | 200 (94,8)        |
| Woche 16:  | 107 (97,3)         | 91 (90,1)      | 198 (93,8)        |
| Woche 24:  | 104 (94,5)         | 89 (88,1)      | 193 (91,5)        |
| Woche 32:  | 99 (90,0)          | 81 (80,2)      | 180 (85,3)        |
| Woche 40:  | 104 (94,5)         | 81 (80,2)      | 185 (87,7)        |
| Woche 52:  | 103 (93,6)         | 80 (79,2)      | 183 (86,7)        |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 32.0

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt mCPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>mCPDAI – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 9,29 (1,63)        | 9,05 (1,88)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 4,93 (2,88)        | 5,44 (2,78)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -4,27 (0,26)       | -3,65 (0,28)   | -0,62 [-1,37; 0,13]             | 0,103  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 32.1 |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität Woche 52, N' n (%)  | 103<br>29,94<br>(27,22) | 80<br>20,26<br>(20,06) | 1,53<br>[0,78; 3,01]<br>0,220 | 1,36<br>[0,81; 2,28]<br>0,244 | 0,072<br>[-0,047; 0,190]<br>0,236 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 33.1 |                         |                        |                               |                               |                                   |

### Zusammenfassung

Die Auswertungen des mCPDAI (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie des binären Endpunkts mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116)

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.16 Minimal Disease Activity (MDA) – RCT**

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts MDA – RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p>Der Endpunkt MDA umfasst 7 Variablen, welche verschiedene Manifestationen der PsA widerspiegeln. MDA ist ein dichotomes Outcome zur Messung des Krankheitsstatus zu einem bestimmten Zeitpunkt. Patienten erreichen eine geringe Krankheitsaktivität (MDA), wenn sie fünf von sieben der folgenden Kriterien erfüllen und eine sehr geringe Krankheitsaktivität (Very Low Disease Activity [VLDA]), wenn sie alle erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anzahl druckschmerzhafter Gelenke von <math>78 \leq 1</math></li> <li>2) Anzahl geschwollener Gelenke von <math>76 \leq 1</math></li> <li>3) PASI <math>\leq 1</math> oder BSA <math>\leq 3</math></li> <li>4) Schmerz VAS <math>\leq 15</math></li> <li>5) PatGA VAS <math>\leq 20</math></li> <li>6) HAQ-DI <math>\leq 0,5</math></li> <li>7) Druckschmerzhafte Enthesitis-Punkte (gemessen mittels LEI) <math>\leq 1</math></li> </ol> <p>MDA und VLDA wurden für Woche 52 berechnet.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anteile der Patienten, welche in Woche 52 jeweils eine MDA oder VLDA erreichen (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte der Einzelkomponenten durch multiple Imputation ersetzt)</li> </ul> |

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 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MDA 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MDA wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt MDA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)                           | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| Minimal Disease Activity Woche 52, N' n (%)  | 105<br>51,04<br>(46,40) | 85<br>39,90<br>(39,50) | 1,37<br>[0,78; 2,43]<br>0,276 | 1,17<br>[0,85; 1,62]<br>0,325 | 0,069<br>[-0,067; 0,205]<br>0,320  |
| Very Low Disease Activity Woche 52, N' n (%) | 105<br>16,29<br>(14,81) | 85<br>15,90<br>(15,74) | 0,94<br>[0,43; 2,04]<br>0,868 | 0,94<br>[0,49; 1,80]<br>0,855 | -0,009<br>[-0,108; 0,090]<br>0,853 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht.; RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 34.1

## Zusammenfassung

Die Auswertungen der binären Endpunkte MDA und VLDA in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-119).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.17 Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) – RCT**

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung des Endpunkts PASDAS – RCT

| Studie           | Operationalisierung   |                  |  |  |  |       |                  |       |       |     |         |          |                  |         |         |          |       |         |          |          |
|------------------|---|------------------|--|--|--|-------|------------------|-------|-------|-----|---------|----------|------------------|---------|---------|----------|-------|---------|----------|----------|
| EXCEED           | <p><b>PASDAS</b></p> <p>Der Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) ist ein kombinierter Endpunkt, der speziell entwickelt und validiert wurde, um die Krankheitsaktivität der PsA im klinischen Alltag zu erfassen. Er wird aus folgenden Komponenten zusammengesetzt und kann Werte von 0 bis 10 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität widerspiegeln:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhGA VAS)</li> <li>2. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für den Endpunkt PASDAS (PatGA PASDAS VAS)</li> <li>3. Der körperliche Summenscore des SF-36 (SF-36 PCS)</li> <li>4. Anzahl der geschwollenen Gelenke von 66 (SJC66)</li> <li>5. Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke von 68 (TJC68)</li> <li>6. Leeds Enthesitis Index (LEI)</li> <li>7. Die Anzahl der druckschmerzhaften Finger und Zehen mit Daktylitis (Tender Dactylitis Count<sup>a</sup>)</li> <li>8. Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)</li> </ol> <p>Die Formel zur Berechnung des PASDAS lautet wie folgt:</p> $\text{PASDAS} = (((0,18 * \sqrt{\text{PhGA VAS}}) + (0,159 * \sqrt{\text{PatGA VAS}}) - (0,253 * \sqrt{\text{SF36} - \text{PCS}}) + (0,101 * \ln(\text{SJC66} + 1)) + (0,048 * \ln(\text{TJC68} + 1)) + (0,23 * \ln(\text{LEI} + 1)) + (0,377 * \ln(\text{TDC} + 1)) + (0,102 * \ln(\text{hsCRP} + 1)) + 2) * 1,5$ <p>Falls weniger als 66 oder 68 der Gelenke für den 66/68-Joint Count zur Verfügung stehen, so wird die Anzahl der geschwollenen/druckschmerzhaften Gelenke proportional auf 66/68 Gelenke hochgerechnet. Falls eine der Komponenten zur Berechnung des PASDAS fehlt, so wird der PASDAS als fehlend gewertet. Ein Gelenk wird für den TDC berücksichtigt, wenn Daktylitis und gleichzeitig Druckschmerz vorliegt.</p> <p>Der PASDAS wurde bei Baseline und in den Wochen 4, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><b>PASDAS-Response</b></p> <p>Die PASDAS-Response ergibt sich aus der Kombination des finalen PASDAS und der Verbesserung des PASDAS gegenüber Baseline:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Finaler PASDAS</th> <th colspan="3">Verbesserung des PASDAS gegenüber Baseline</th> </tr> <tr> <th>≥ 1,6</th> <th>&lt; 1,6 aber &gt; 0,8</th> <th>≤ 0,8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 3,2</td> <td>gut</td> <td>moderat</td> <td>schlecht</td> </tr> <tr> <td>&gt; 3,2 aber &lt; 5,4</td> <td>moderat</td> <td>moderat</td> <td>schlecht</td> </tr> <tr> <td>≥ 5,4</td> <td>moderat</td> <td>schlecht</td> <td>schlecht</td> </tr> </tbody> </table> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den PASDAS (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>• die Anteile der Patienten, welche in Woche 52 eine gute oder moderate bis gute PASDAS-Response erreichen (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte durch multiple Imputation des PASDAS ersetzt)</li> </ul> <p>a: Da der TDC Bestandteil des PASDAS ist, wurde er als gesonderte Variable ausgewertet. Der TDC ist in stärkerer Differenzierung bereits im LDI enthalten und liefert somit keine zusätzliche Information. Die Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber in Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt.</p> | Finaler PASDAS   | Verbesserung des PASDAS gegenüber Baseline |  |  | ≥ 1,6 | < 1,6 aber > 0,8 | ≤ 0,8 | ≤ 3,2 | gut | moderat | schlecht | > 3,2 aber < 5,4 | moderat | moderat | schlecht | ≥ 5,4 | moderat | schlecht | schlecht |
| Finaler PASDAS   | Verbesserung des PASDAS gegenüber Baseline  |                  |  |  |  |       |                  |       |       |     |         |          |                  |         |         |          |       |         |          |          |
|                  | ≥ 1,6   | < 1,6 aber > 0,8 | ≤ 0,8                                      |  |  |       |                  |       |       |     |         |          |                  |         |         |          |       |         |          |          |
| ≤ 3,2            | gut   | moderat          | schlecht                                   |  |  |       |                  |       |       |     |         |          |                  |         |         |          |       |         |          |          |
| > 3,2 aber < 5,4 | moderat   | moderat          | schlecht                                   |  |  |       |                  |       |       |     |         |          |                  |         |         |          |       |         |          |          |
| ≥ 5,4            | moderat   | schlecht         | schlecht                                   |  |  |       |                  |       |       |     |         |          |                  |         |         |          |       |         |          |          |

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 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PASDAS 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASDAS wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim PASDAS zu Woche 52 insgesamt bei 86,7 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,4 % (Tabelle 4-122).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-122: Rücklaufquoten für den Endpunkt PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| CAIN457F2366 (FAS)                                       | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 4:   | 108 (98,2)         | 94 (93,1)      | 202 (95,7)        |
| Woche 12:  | 105 (95,5)         | 97 (96,0)      | 202 (95,7)        |
| Woche 16:  | 106 (96,4)         | 89 (88,1)      | 195 (92,4)        |
| Woche 24:  | 105 (95,5)         | 89 (88,1)      | 194 (91,9)        |
| Woche 32:  | 98 (89,1)          | 79 (78,2)      | 177 (83,9)        |

| CAIN457F2366 (FAS)  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| Woche 40:   | 104 (94,5)         | 78 (77,2)      | 182 (86,3)        |
| Woche 52:   | 103 (93,6)         | 80 (79,2)      | 183 (86,7)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 35.0  |                    |                |                   |

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

### Ergebnisse

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

| CAIN457F2366 (FAS)   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>PASDAS – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 6,11 (0,87)        | 6,21 (0,95)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 3,03 (1,31)        | 3,11 (1,24)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -3,09 (0,12)       | -2,94 (0,13)   | -0,14 [-0,49; 0,21]             | 0,426  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 35.1   |                    |                |                                 |        |

Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Endpunkte PASDAS – gute Response und PASDAS – moderate bis gute Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)     | Behandlungsgruppen |                  | Vergleich SEC vs. ADA    |                          |                          |
|------------------------|--------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101)   | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
| PASDAS – gute Response | 103                | 80               | 1,24                     | 1,10                     | 0,047                    |
| Woche 52, N' n (%)     | 59,32<br>(53,93)   | 49,74<br>(49,25) | [0,70; 2,20]<br>0,463    | [0,83; 1,44]<br>0,516    | [-0,094; 0,188]<br>0,515 |

| CAIN457F2366 (FAS)                                     | Behandlungsgruppen       |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|--|--------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)           | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| PASDAS – moderate bis gute Response Woche 52, N' n (%) | 103<br>102,06<br>(92,78) | 80<br>89,87<br>(88,98) | 1,78<br>[0,63; 5,08]<br>0,279 | 1,04<br>[0,95; 1,14]<br>0,371 | 0,038<br>[-0,045; 0,121]<br>0,368 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 36.1

### Zusammenfassung

Die Auswertungen des PASDAS (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) sowie der binären Endpunkte PASDAS – gute Response und PASDAS – moderate bis gute Response in Woche 52 ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-123 und Tabelle 4-124).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.2.18 Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-Response – RCT**

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

Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts PsARC-Response – RCT

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| EXCEED | <p>Patienten werden nach den Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) als Responder definiert, wenn sie eine Verbesserung gemäß zwei der unten genannten vier Kriterien erreichen (wobei mindestens ein Faktor ein Joint Count sein muss) und sich zugleich in den anderen zwei Domänen nicht verschlechtern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels VAS, <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 20 von 100 mm,</li> <li>○ eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 20 von 100 mm</li> </ul> </li> <li>• Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS, <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 20 von 100 mm</li> <li>○ eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 20 von 100 mm</li> </ul> </li> <li>• Zahl der geschwollenen Gelenke (von 76), <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 30 %</li> <li>○ eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 30 %</li> </ul> </li> <li>• Zahl der druckschmerzhaften Gelenke (von 78), <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verbesserung wird definiert als Reduktion um mindestens 30 %</li> <li>○ eine Verschlechterung wird definiert als Erhöhung um mindestens 30 %</li> </ul> </li> </ul> <p>Die PsARC-Response wurde für Woche 52 gegenüber Baseline berechnet.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Anteil der Patienten, welche in Woche 52 als PsARC-Responder gelten (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte durch multiple Imputation der Einzelkomponenten ersetzt)</li> </ul> |

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 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PsARC-Response 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PsARC-Response wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt PsARC-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

| CAIN457F2366 (FAS)                   | Behandlungsgruppen       |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                      | SEC<br>(N=110)           | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| PsARC-Response Woche 52,<br>N' n (%) | 103<br>102,47<br>(93,15) | 80<br>92,19<br>(91,28) | 1,37<br>[0,45; 4,17]<br>0,583 | 1,02<br>[0,94; 1,11]<br>0,640 | 0,019<br>[-0,060; 0,097]<br>0,640 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 37.1

## Zusammenfassung

Die Auswertung des binären Endpunkts PsARC-Response in Woche 52 ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-127).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

#### 4.3.1.3.1.2.19 Work Productivity and Activity Impairment – General Health (WPAI-GH) - RCT

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts WPAI-GH - RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p>Der WPAI-GH Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten während der letzten sieben Tage. Der Fragebogen besteht aus 6 Fragen und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden. Der allgemeine Fragebogen ermittelt die Auswirkungen des Gesundheitszustandes auf die Fähigkeit zu arbeiten und die Alltagsaktivitäten zu bewältigen, einschließlich erbrachter Arbeitsstunden in den letzten sieben Tagen. Im Dossier werden 4 Subscores des WPAI-GH basierend auf den 6 Fragen als Prozent der Beeinträchtigung berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund gesundheitlicher Probleme (Absentismus)</li> <li>• Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund der gesundheitlichen Probleme (Präsentismus)</li> <li>• Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund der gesundheitlichen Probleme (Absentismus + Präsentismus)</li> <li>• Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund der gesundheitlichen Probleme</li> </ul> <p>Dabei stehen höhere Zahlen für eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität. Die Subscores Absentismus, Präsentismus und Absentismus + Präsentismus werden nur für diejenigen Patienten ausgewertet, welche zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis stehen.</p> <p>Der WPAI-GH wurde bei Baseline und in den Wochen 4, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für alle 4 Subscores (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> </ul> |

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 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt WPAI-GH 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | nein                    | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt WPAI-GH wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote der WPAI-GH-Befragung für die arbeitsbezogenen Subscores liegt zu Woche 52 insgesamt bei ca. 70 % und die Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen unter 26 % (Tabelle 4-130, Tabelle 4-131 und Tabelle 4-132). In der Berechnung wurden die Patienten berücksichtigt, die – entsprechend der hierfür relevanten Fragen des WPAI-GH – zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis standen. Dies waren 75 Patienten im Secukinumab- und 63 Patienten im Adalimumab-Arm.

Die Rücklaufquote beim WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung liegt zu Woche 52 insgesamt bei 88,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,3 % (Tabelle 4-133).

Tabelle 4-130: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|  | Behandlungsgruppen |               |                   |
|--|--------------------|---------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=75)      | ADA<br>(N=63) | Gesamt<br>(N=138) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>   |                    |               |                   |
| Studienbeginn:   | 73 (97,3)          | 63 (100,0)    | 136 (98,6)        |
| Woche 4:   | 68 (90,7)          | 51 (81,0)     | 119 (86,2)        |
| Woche 12:  | 64 (85,3)          | 48 (76,2)     | 112 (81,2)        |
| Woche 16:  | 69 (92,0)          | 49 (77,8)     | 118 (85,5)        |
| Woche 24:  | 65 (86,7)          | 41 (65,1)     | 106 (76,8)        |
| Woche 32:  | 63 (84,0)          | 42 (66,7)     | 105 (76,1)        |
| Woche 40:  | 62 (82,7)          | 40 (63,5)     | 102 (73,9)        |
| Woche 52:  | 63 (84,0)          | 38 (60,3)     | 101 (73,2)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Die Tabelle basiert auf allen Patienten, welche zu Baseline in einem Arbeitsverhältnis standen.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 55.0 |                    |               |                   |

Tabelle 4-131: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|  | Behandlungsgruppen |               |                   |
|--|--------------------|---------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=75)      | ADA<br>(N=63) | Gesamt<br>(N=138) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>   |                    |               |                   |
| Studienbeginn:   | 70 (93,3)          | 60 (95,2)     | 130 (94,2)        |
| Woche 4:   | 67 (89,3)          | 49 (77,8)     | 116 (84,1)        |
| Woche 12:  | 63 (84,0)          | 46 (73,0)     | 109 (79,0)        |
| Woche 16:  | 67 (89,3)          | 46 (73,0)     | 113 (81,9)        |
| Woche 24:  | 64 (85,3)          | 38 (60,3)     | 102 (73,9)        |
| Woche 32:  | 61 (81,3)          | 41 (65,1)     | 102 (73,9)        |
| Woche 40:  | 60 (80,0)          | 39 (61,9)     | 99 (71,7)         |
| Woche 52:  | 61 (81,3)          | 35 (55,6)     | 96 (69,6)         |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten.<br>Die Tabelle basiert auf allen Patienten, welche zu Baseline in einem Arbeitsverhältnis standen.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 56.0 |                    |               |                   |

Tabelle 4-132: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Behandlungsgruppen |               |                   |
|---|--------------------|---------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=75)      | ADA<br>(N=63) | Gesamt<br>(N=138) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |               |                   |
| Studienbeginn:  | 70 (93,3)          | 60 (95,2)     | 130 (94,2)        |
| Woche 4:  | 67 (89,3)          | 49 (77,8)     | 116 (84,1)        |
| Woche 12:   | 63 (84,0)          | 46 (73,0)     | 109 (79,0)        |
| Woche 16:   | 67 (89,3)          | 46 (73,0)     | 113 (81,9)        |
| Woche 24:   | 64 (85,3)          | 38 (60,3)     | 102 (73,9)        |
| Woche 32:   | 61 (81,3)          | 41 (65,1)     | 102 (73,9)        |
| Woche 40:   | 60 (80,0)          | 39 (61,9)     | 99 (71,7)         |
| Woche 52:   | 61 (81,3)          | 35 (55,6)     | 96 (69,6)         |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |               |                   |
| Die Tabelle basiert auf allen Patienten, welche zu Baseline in einem Arbeitsverhältnis standen.                                   |                    |               |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 57.0  |                    |               |                   |

Tabelle 4-133: Rücklaufquoten für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 96 (95,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 103 (93,6)         | 86 (85,1)      | 189 (89,6)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 82 (81,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 58.0  |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |               | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|---------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=75)      | ADA<br>(N=63) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| N'   | 71                 | 57            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 17,30 (27,91)      | 12,28 (23,87) |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 16,87 (26,38)      | 17,51 (30,10) |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -3,33 (2,20)       | -3,73 (2,51)  |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -5,89 (2,34)       | -7,02 (2,65)  |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 1,56 (3,15)        | 0,12 (3,68)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -4,67 (2,72)       | -1,36 (3,36)  |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 0,55 (3,23)        | -3,93 (3,88)  |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -1,52 (3,01)       | 0,43 (3,71)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 1,12 (3,39)        | 3,77 (4,22)   | -2,65 [-13,42; 8,11]            | 0,626  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch. |                    |               |                                 |        |
| Die Tabelle basiert auf allen Patienten, welche zu Baseline in einem Arbeitsverhältnis standen.  |                    |               |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 55.1   |                    |               |                                 |        |

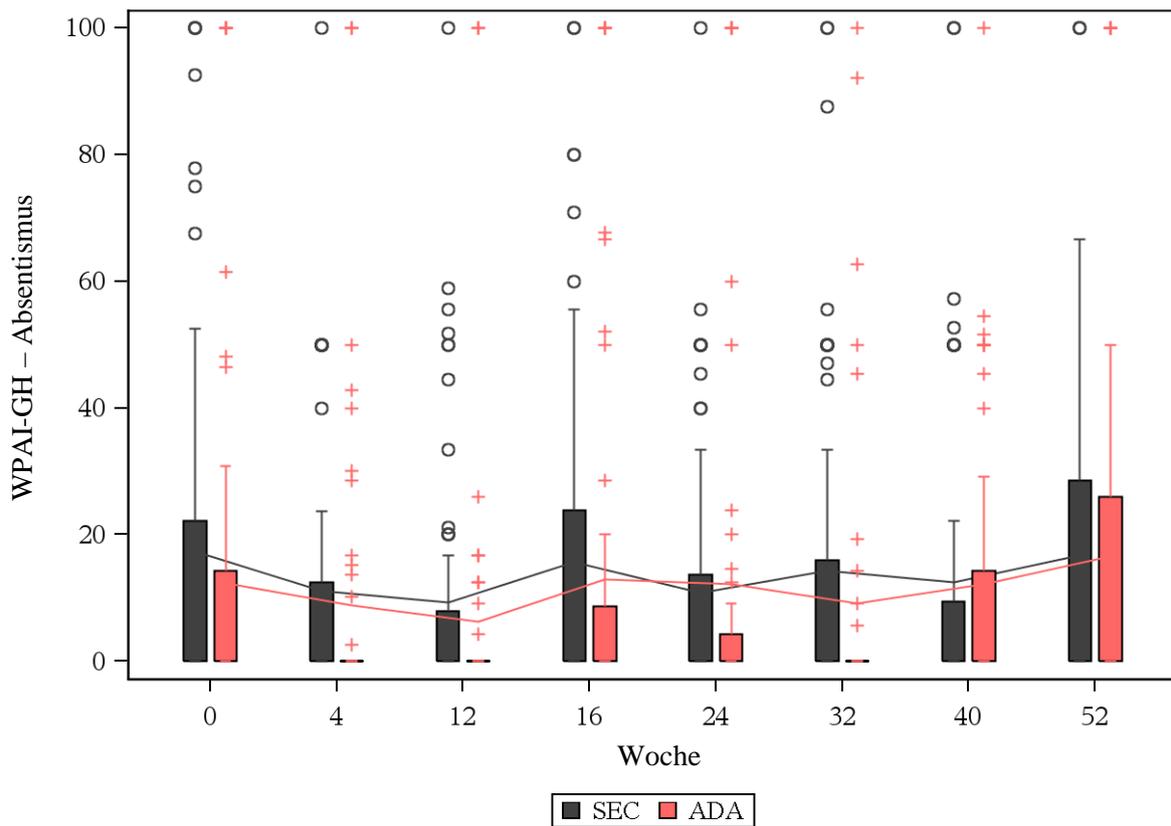


Abbildung 4-8: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH - Absentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 55.1)

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |               | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|---------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=75)      | ADA<br>(N=63) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| N'  | 69                 | 54            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                | 49,71 (24,32)      | 37,17 (24,36) |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                       | 28,69 (25,06)      | 23,43 (22,48) |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -11,51 (2,73)      | -12,46 (3,15) |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -18,47 (2,75)      | -13,85 (3,14) |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -17,24 (2,86)      | -17,12 (3,39) |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -18,83 (2,80)      | -19,58 (3,44) |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |               | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|---------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=75)      | ADA<br>(N=63) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -16,19 (2,80)      | -18,53 (3,31) |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -19,18 (2,77)      | -18,70 (3,33) |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE) | -18,88 (3,00)      | -17,01 (3,76) | -1,87 [-11,55; 7,80]            | 0,702  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Die Tabelle basiert auf allen Patienten, welche zu Baseline in einem Arbeitsverhältnis standen.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 56.1

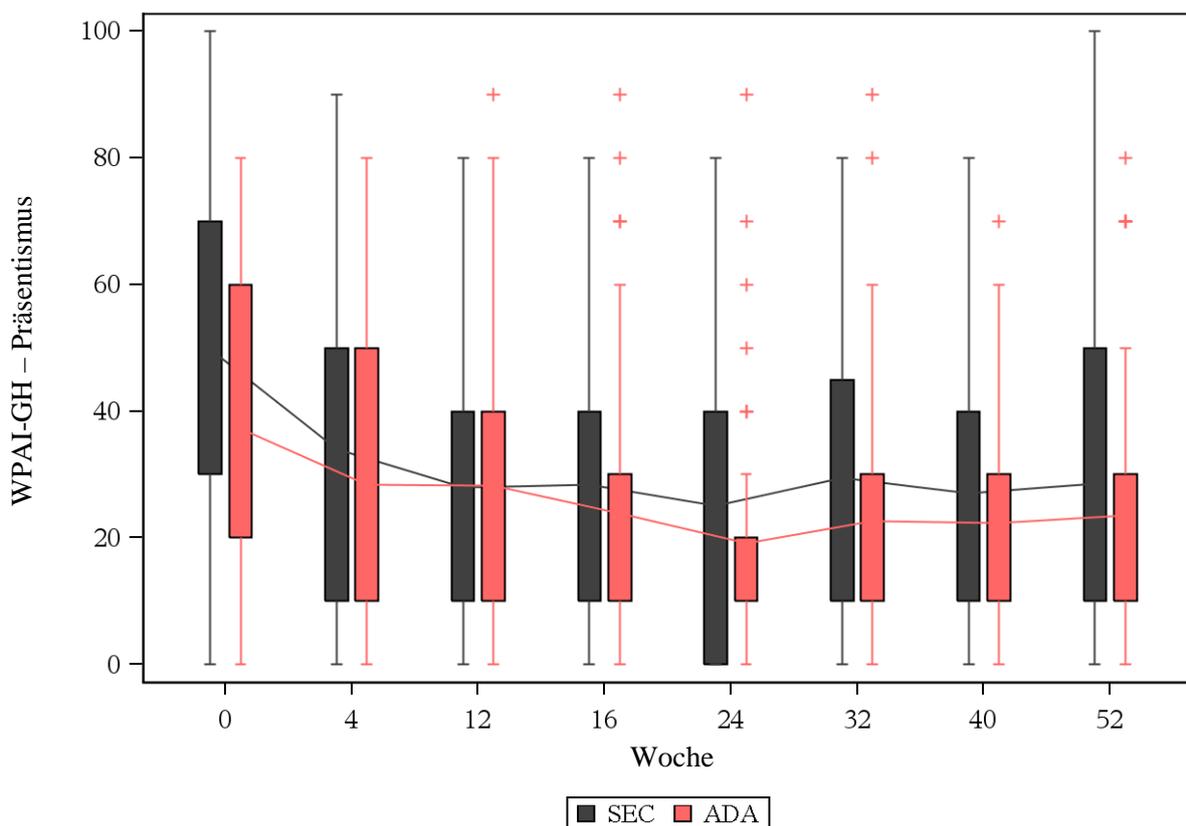


Abbildung 4-9: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH - Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 56.1)

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |               | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|---------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=75)      | ADA<br>(N=63) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| N'  | 69                 | 54            |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)  | 53,78 (26,43)      | 40,18 (27,24) |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 37,45 (29,48)      | 30,70 (26,09) |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -11,05 (2,88)      | -12,74 (3,33) |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -18,15 (3,05)      | -16,33 (3,48) |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -14,09 (3,40)      | -15,07 (4,04) |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -18,31 (3,09)      | -19,50 (3,79) |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -13,76 (3,44)      | -17,94 (4,07) |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -17,53 (3,10)      | -12,76 (3,79) |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -14,69 (3,55)      | -12,50 (4,48) | -2,18 [-13,70; 9,34]            | 0,708  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Die Tabelle basiert auf allen Patienten, welche zu Baseline in einem Arbeitsverhältnis standen.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 57.1 |                    |               |                                 |        |

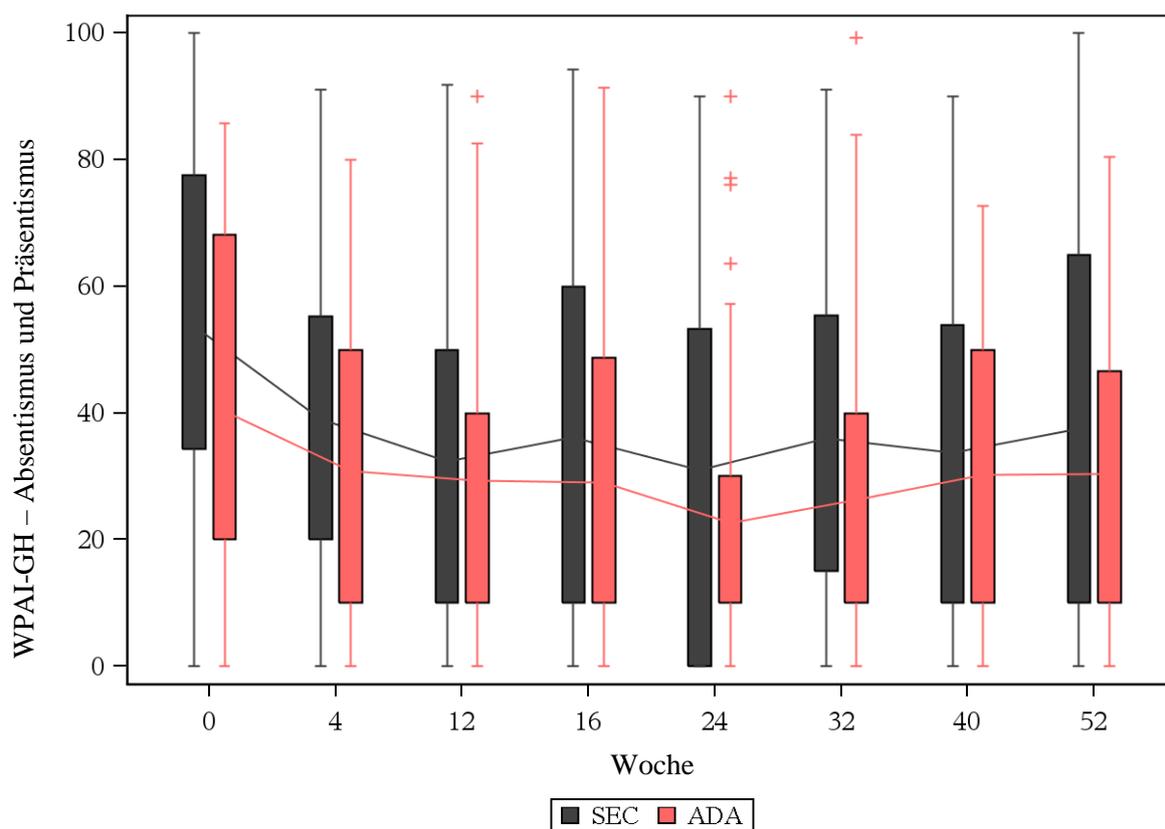


Abbildung 4-10: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 57.1)

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>WPAI-GH - Aktivitätsbeeinträchtigung – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 52,36 (25,41)      | 50,89 (27,24)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 31,05 (23,65)      | 30,49 (24,24)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                               | -13,06 (2,11)      | -10,06 (2,22)  |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -18,77 (2,10)      | -12,29 (2,20)  |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -19,89 (2,22)      | -12,17 (2,35)  |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -21,23 (2,38)      | -12,89 (2,56)  |                                 |        |

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>WPAI-GH - Aktivitätsbeeinträchtigung – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -19,37 (2,22)      | -18,11 (2,40)  |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -20,10 (2,28)      | -19,43 (2,48)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -20,63 (2,24)      | -19,33 (2,48)  | -1,30 [-7,90; 5,30]             | 0,698  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 58.1

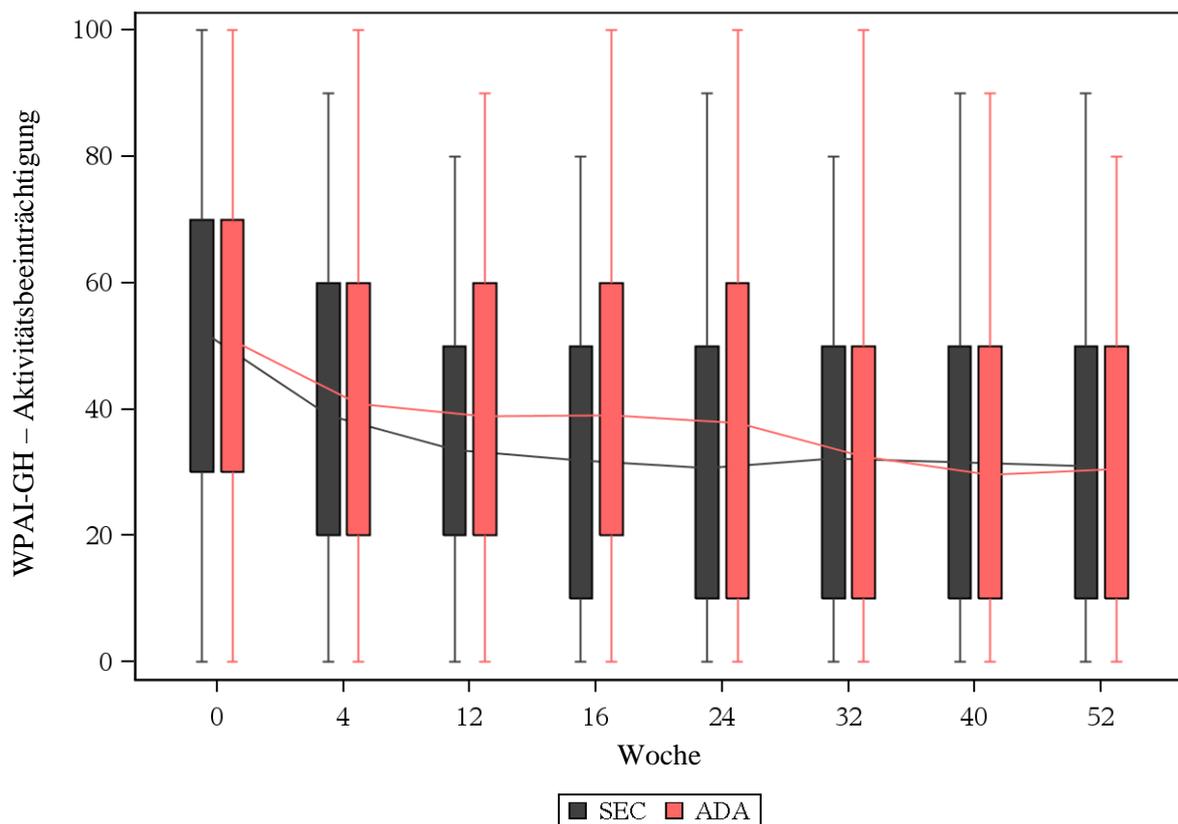


Abbildung 4-11: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 58.1)

### Zusammenfassung

Die Auswertungen aller WPAI-GH Unterkategorien Absentismus, Präsentismus, Absentismus und Präsentismus sowie Aktivitätsbeeinträchtigung (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-134, Tabelle 4-135, Tabelle 4-136 und Tabelle 4-137).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Lebensqualität - RCT****4.3.1.3.1.3.1 Dermatology Life Quality Index (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 4-138: Operationalisierung des Endpunkts DLQI - RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p><u>DLQI</u></p> <p>Der Fragebogen des DLQI umfasst zehn Items zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Für jedes Item gibt es vier Antwortmöglichkeiten von 0 („überhaupt nicht“ oder „nicht relevant“) bis 3 („sehr stark“), welche sich auf die letzte Woche beziehen. Der Gesamt-Score ist die Summe der 10 Fragen und kann demnach Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten. Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider. Falls zwei oder mehr Fragen unbeantwortet sind, wird der Gesamt-Score nicht berechnet.</p> <p>Der DLQI wurde bei Baseline und in den Wochen 4, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p><u>DLQI-0/1-Response</u></p> <p>Zusätzlich kann der DLQI auch in Form einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. Dabei gilt das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (DLQI-0/1-Response) als eine nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkte Lebensqualität.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere adjustierte Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Baseline für den DLQI (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>• der Anteil der Patienten, welche in Woche 52 eine DLQI Response von 0 oder 1 erreichen (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte durch Multiple Imputation des DLQI ersetzt)</li> </ul> |

*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 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim DLQI zu Woche 52 insgesamt bei 88,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,3 % (Tabelle 4-140).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-140: Rücklaufquoten für den Endpunkt DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 96 (95,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 103 (93,6)         | 86 (85,1)      | 189 (89,6)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 82 (81,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 38.0  |                    |                |                   |

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

## Ergebnisse

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>DLQI – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)  | 13,84 (8,69)       | 13,29 (6,98)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 3,37 (4,96)        | 4,78 (6,41)    |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -7,18 (0,53)       | -5,34 (0,56)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -9,58 (0,51)       | -7,95 (0,54)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -9,55 (0,49)       | -7,61 (0,52)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -9,64 (0,55)       | -7,71 (0,59)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -10,10<br>(0,48)   | -8,73 (0,52)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -10,04<br>(0,48)   | -8,67 (0,52)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -10,27<br>(0,52)   | -8,29 (0,58)   | -1,98 [-3,52; -0,44]            | 0,012  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 38.1 |                    |                |                                 |        |

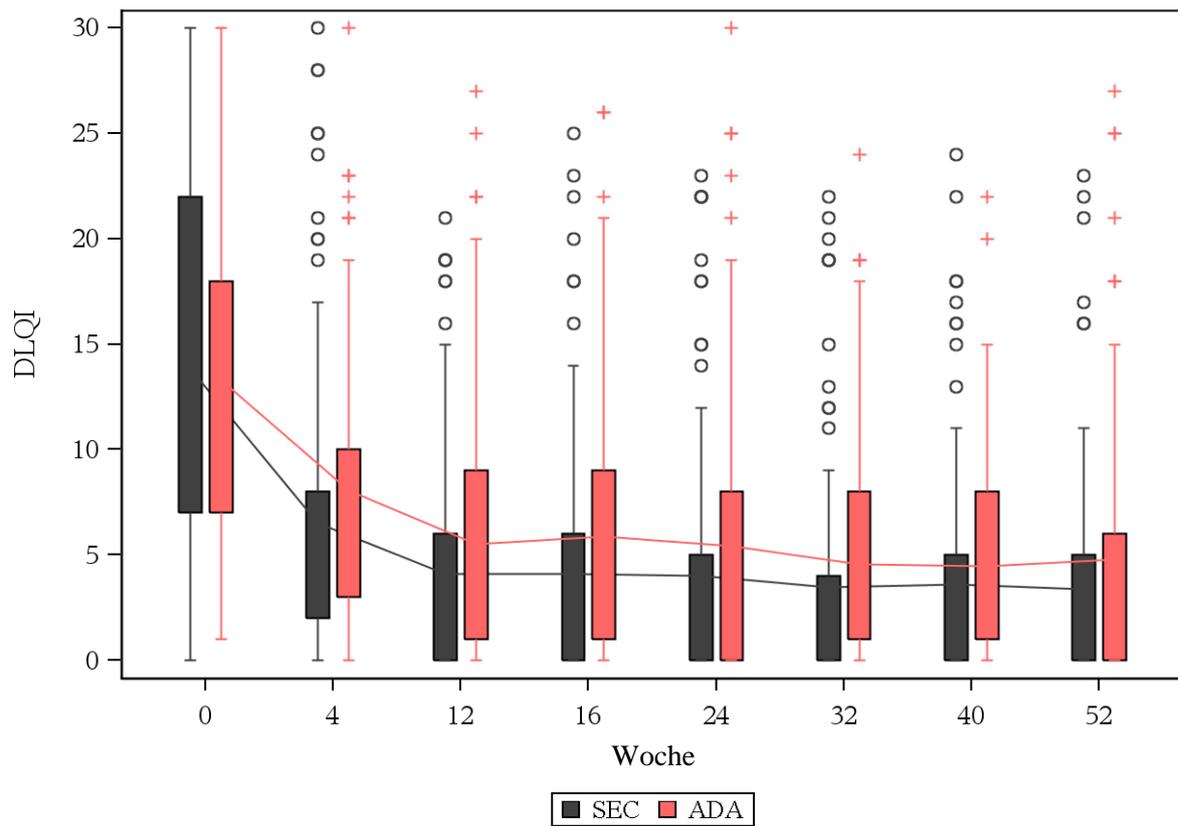


Abbildung 4-12: Zeitverlauf für den Endpunkt DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 38.1)

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI-0/1-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| DLQI-0/1-Response Woche 52,<br>N' n (%) | 105<br>56,17<br>(51,06) | 82<br>40,31<br>(39,91) | 1,60<br>[0,91; 2,82]<br>0,101 | 1,28<br>[0,94; 1,75]<br>0,118 | 0,112<br>[-0,025; 0,248]<br>0,110 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 39.1

## Zusammenfassung

Die Auswertung des DLQI zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Secukinumab (Mittelwertdifferenz -1,98; 95 % KI [-3,52; -0,44]). Unter Secukinumab verbesserte sich hierbei die gesundheitsbezogene Lebensqualität stärker als unter Adalimumab. Der Anteil an Patienten mit einer DLQI-Response von 0 oder 1 ist unter der Behandlung mit Secukinumab ca. 30 % größer als unter Adalimumab-Behandlung. Die Effektschätzer zeigten hier jedoch keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.3.2 EuroQoL 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) VAS-Score - RCT**

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS-Score - RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p>Der EQ-5D-5L ist ein generisches, validiertes und weit verbreitetes Messinstrument zur Erfassung der selbstberichteten Lebensqualität von Patienten.</p> <p>Der Fragebogen des EQ-5D-5L ist vom Patienten selbst auszufüllen und in zwei unterschiedliche Abschnitte unterteilt, wobei nur der zweite Abschnitt für das Dossier herangezogen wird.</p> <p>Da laut IQWiG der EQ-5D-5L Index nicht dazu geeignet ist, den Gesundheitszustand zu bewerten, wird dieser Index nicht für dieses Dossier herangezogen, sondern nur der EQ-5D-5L VAS-Score (72). Dieser zweite Abschnitt des EQ-5D-5L misst den selbstbewerteten allgemeinen Gesundheitstzustand mittels einer VAS, wobei 100 die „beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ repräsentiert und 0 die „schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“. Die Patienten werden aufgefordert, ihren momentanen Gesundheitszustand bezogen auf den jeweiligen Tag zu bewerten, indem sie eine Markierung auf der Skala einzeichnen.</p> <p>Der EQ-5D-5L VAS-Score wurde bei Baseline und in den Wochen 4, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben.</p> <p>Im Dossier wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für den EQ-5D-5L VAS-Score (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> </ul> |

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 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt beim EQ-5D-5L VAS-Score zu Woche 52 insgesamt bei 88,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,3 % (Tabelle 4-145).

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-145: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|--------------------|----------------|-------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                    |                |                   |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 4:  | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:   | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:   | 109 (99,1)         | 96 (95,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 24:   | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |
| Woche 32:   | 103 (93,6)         | 86 (85,1)      | 189 (89,6)        |
| Woche 40:   | 106 (96,4)         | 84 (83,2)      | 190 (90,0)        |
| Woche 52:   | 105 (95,5)         | 82 (81,2)      | 187 (88,6)        |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                    |                |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 40.0  |                    |                |                   |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse**

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>EQ-5D-5L VAS-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 46,45 (21,80)      | 46,50 (21,28)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 66,49 (22,07)      | 70,50 (19,84)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 13,53 (1,59)       | 14,07 (1,67)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 18,33 (1,85)       | 15,01 (1,94)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 18,94 (1,79)       | 16,16 (1,89)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 19,73 (1,90)       | 17,87 (2,04)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 18,64 (1,87)       | 18,98 (2,02)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 19,56 (1,88)       | 20,87 (2,05)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 20,31 (1,93)       | 22,57 (2,14)   | -2,26 [-7,95; 3,42]             | 0,433  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 40.1 |                    |                |                                 |        |

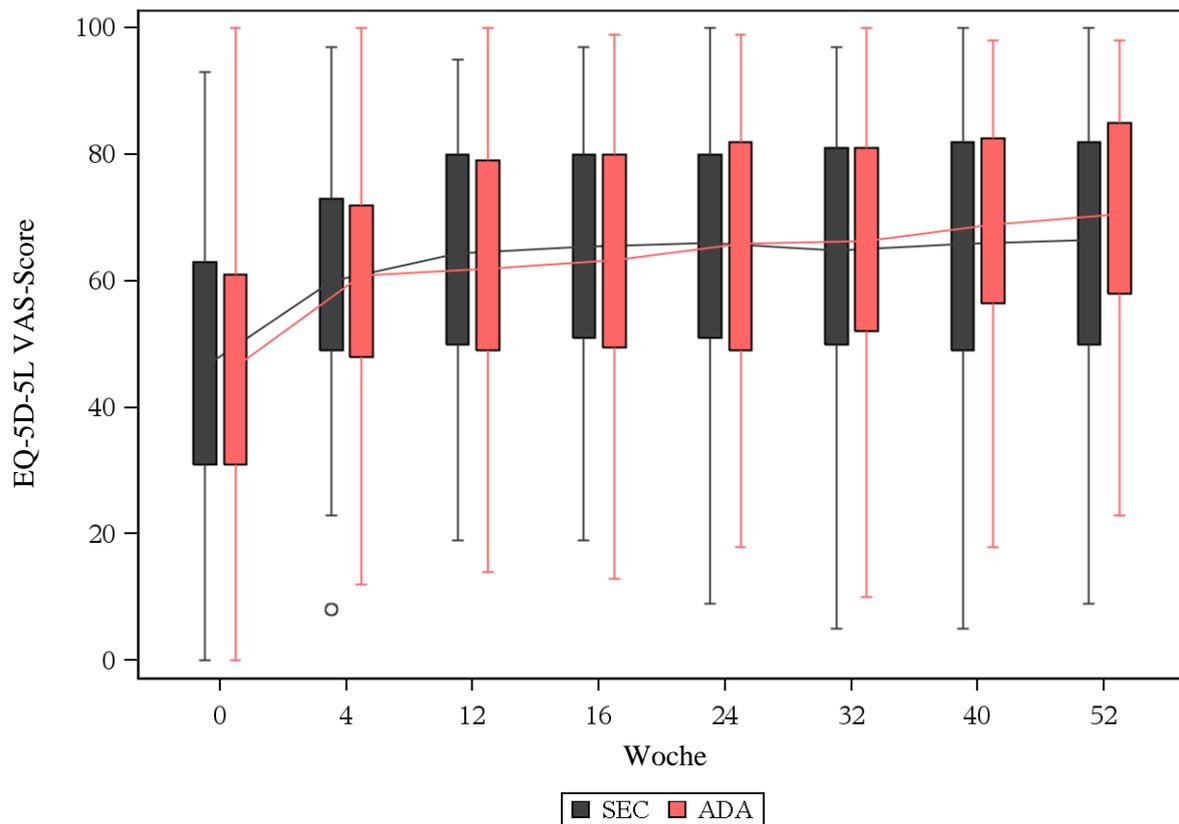


Abbildung 4-13: Zeitverlauf für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 40.1)

### Zusammenfassung

Die Auswertung des EQ-5D-5L VAS-Scores (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Vergleich der Mittelwertdifferenzen in Woche 52 (Tabelle 4-146).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

**4.3.1.3.1.3.3 Short Form Health Survey 36 (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 4-147: Operationalisierung des Endpunkts SF-36 - RCT

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| EXCEED | <p><u>SF-36 Domänen</u></p> <p>Der SF-36 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien. Seit 2011 ist die neue Version 2 des SF-36 Fragebogens verfügbar, die im Rahmen der EXCEED-Studie verwendet wurde. Mit 36 Fragen, die sich auf den Zeitraum der letzten Woche beziehen, werden 8 Dimensionen von Gesundheit abgebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentale Gesundheit. Die 8 Domänen des SF-36 basieren auf einer Skala von 0 bis 100. Eine Zunahme der Skalenwerte spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.</p> <p><u>Summen-Scores: Physical und Mental Component Summary (PCS/MCS)</u></p> <p>Man kann zwei Summen-Scores für die mentalen (MCS) und körperlichen (PCS) Komponenten des SF-36 berechnen. Die 8 Dimensionen des SF-36 fließen mit unterschiedlicher Gewichtung in den PCS- bzw. MCS-Score ein.</p> <p><u>SF-36-Response</u></p> <p>Der SF-36 kann zusätzlich zu der Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. Im Dossier wurden jeweils für den PCS und MCS die Patienten festgestellt, welche ihren Score in Woche 52 um <math>\geq 2,5</math> und <math>\geq 5</math> Punkte im Vergleich zu Baseline verbesserten.</p> <p>Die SF-36-Domänen sowie der MCS- und PCS-Score wurden bei Baseline und in den Wochen 2, 4, 12, 16, 24, 32, 40, 52 erhoben. Die SF-36 Response im Vergleich zu Baseline wurde für PCS und MCS in Woche 52 berechnet.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere adjustierte Veränderung zu allen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline für die 8 Domänen und die PCS/MCS-Summen Scores (dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und Woche 52, die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; Auswertung unter Verwendung von MMRM, eine darüberhinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht)</li> <li>• die Anteile der Patienten, welche in Woche 52 jeweils eine 2,5-/5-Punkte Response der PCS/MCS-Summen Scores gegenüber Baseline erreichen (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten (OR aus dem Modell der logistischen Regression, RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung, fehlende Werte durch Multiple Imputation von PCS/MCS-Summen-Scores ersetzt)</li> </ul> |

*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 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Rücklaufquote liegt zu Woche 52 für alle acht Domänen des SF-36 sowie für die Summen-Scores insgesamt bei 88,6 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 14,3 %. Da sich die Rücklaufquoten der acht Domänen des SF-36 nicht von den Rücklaufquoten der Summen-Scores unterscheiden, sind nur die Rücklaufquoten der Summen-Scores dargestellt (Tabelle 4-149 und Tabelle 4-150). Die Tabellen zu den Rücklaufquoten der acht Domänen können dem Anhang 1 zu Modul 4B entnommen werden.

Für die Auswertung zu Woche 52 ist prinzipiell nur mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 PCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|  | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|--------------------|----------------|-------------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b> |                    |                |                   |
| Studienbeginn:   | 110 (100,0)        | 101 (100,0)    | 211 (100,0)       |
| Woche 4:   | 110 (100,0)        | 99 (98,0)      | 209 (99,1)        |
| Woche 12:  | 106 (96,4)         | 98 (97,0)      | 204 (96,7)        |
| Woche 16:  | 109 (99,1)         | 96 (95,0)      | 205 (97,2)        |
| Woche 24:  | 107 (97,3)         | 90 (89,1)      | 197 (93,4)        |

| <b>Behandlungsgruppen</b>   |                        |                        |                           |
|---|------------------------|------------------------|---------------------------|
|   | <b>SEC<br/>(N=110)</b> | <b>ADA<br/>(N=101)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=211)</b> |
| Woche 32:   | 103 (93,6)             | 86 (85,1)              | 189 (89,6)                |
| Woche 40:   | 106 (96,4)             | 84 (83,2)              | 190 (90,0)                |
| Woche 52:   | 105 (95,5)             | 82 (81,2)              | 187 (88,6)                |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                        |                        |                           |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 53.0  |                        |                        |                           |

Tabelle 4-150: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Behandlungsgruppen</b>   |                        |                        |                           |
|---|------------------------|------------------------|---------------------------|
|   | <b>SEC<br/>(N=110)</b> | <b>ADA<br/>(N=101)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=211)</b> |
| <b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten n (%)</b>  |                        |                        |                           |
| Studienbeginn:  | 110 (100,0)            | 101 (100,0)            | 211 (100,0)               |
| Woche 4:  | 110 (100,0)            | 99 (98,0)              | 209 (99,1)                |
| Woche 12:   | 106 (96,4)             | 98 (97,0)              | 204 (96,7)                |
| Woche 16:   | 109 (99,1)             | 96 (95,0)              | 205 (97,2)                |
| Woche 24:   | 107 (97,3)             | 90 (89,1)              | 197 (93,4)                |
| Woche 32:   | 103 (93,6)             | 86 (85,1)              | 189 (89,6)                |
| Woche 40:   | 106 (96,4)             | 84 (83,2)              | 190 (90,0)                |
| Woche 52:   | 105 (95,5)             | 82 (81,2)              | 187 (88,6)                |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten. |                        |                        |                           |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 51.0  |                        |                        |                           |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse**

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 körperliche Schmerzen – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 34,85 (20,05)      | 34,87 (19,70)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 61,40 (24,17)      | 59,65 (23,69)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 17,91 (1,61)       | 14,45 (1,70)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 24,39 (1,84)       | 18,04 (1,93)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 24,64 (1,83)       | 19,42 (1,94)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 24,35 (2,01)       | 19,63 (2,16)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 26,20 (2,19)       | 23,84 (2,36)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 28,05 (2,02)       | 23,20 (2,20)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 26,49 (2,11)       | 23,00 (2,35)   | 3,49 [-2,73; 9,72]              | 0,270  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 43.1 |                    |                |                                 |        |

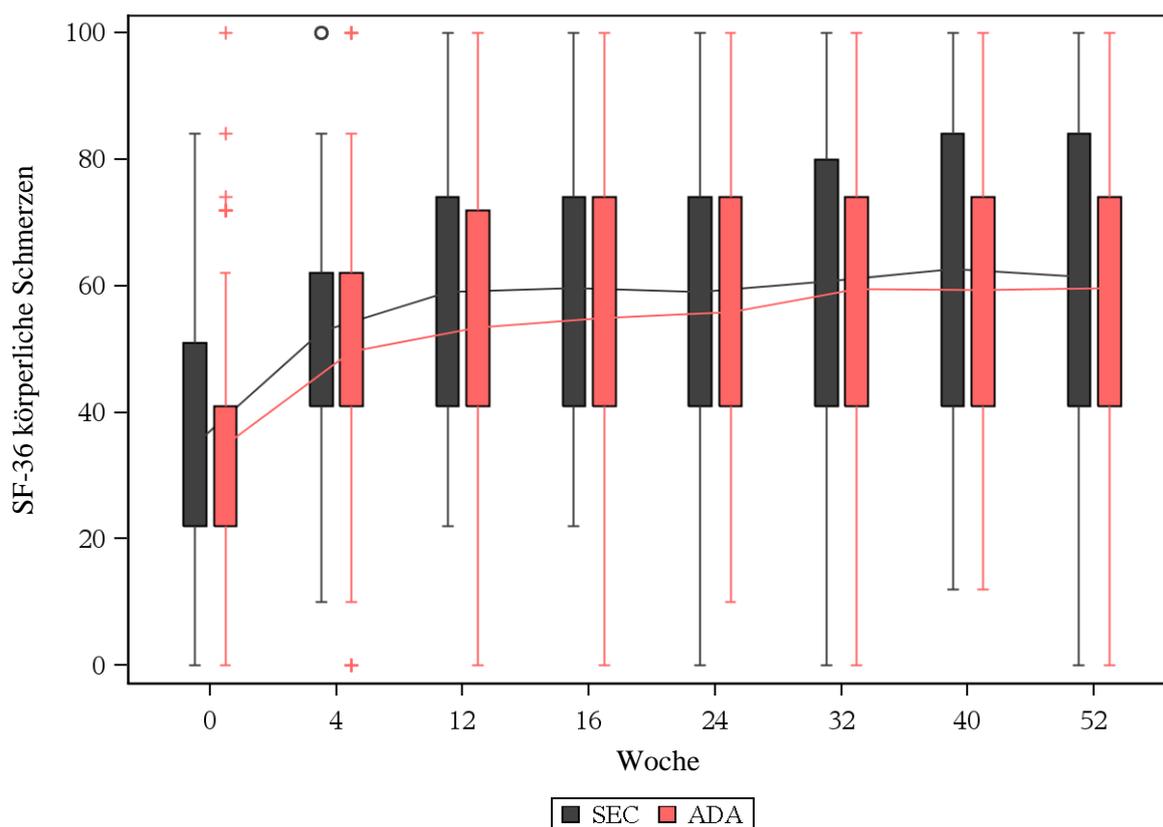


Abbildung 4-14: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 43.1)

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)  | 40,48 (17,56)      | 39,53 (17,96)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 51,93 (20,10)      | 52,89 (18,88)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                                  | 9,73 (1,24)        | 8,56 (1,30)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                                 | 11,63 (1,49)       | 12,29 (1,56)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                                 | 12,65 (1,52)       | 10,99 (1,61)   |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                                 | 12,08 (1,53)       | 10,80 (1,63)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                                 | 12,26 (1,46)       | 9,64 (1,57)    |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                                 | 11,92 (1,54)       | 10,51 (1,67)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                                 | 11,90 (1,68)       | 11,99 (1,83)   | -0,10 [-4,99; 4,80]             | 0,969  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 44.1

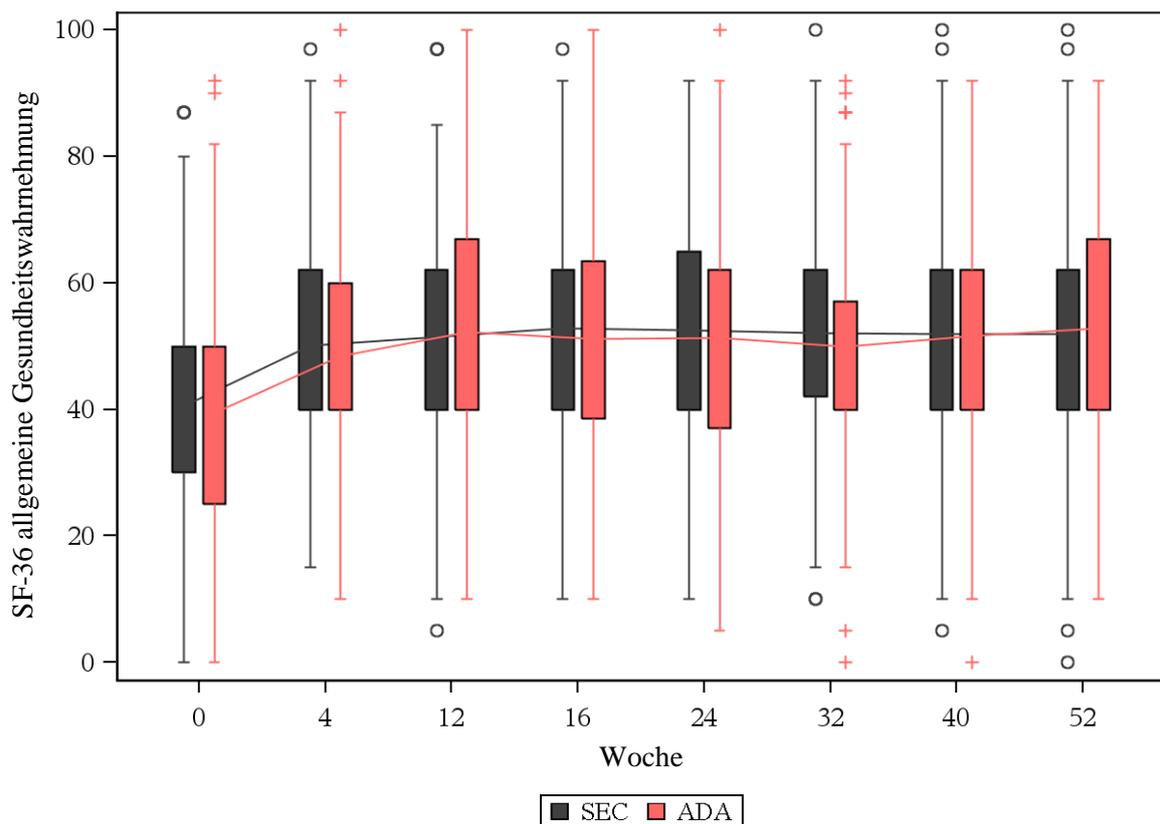


Abbildung 4-15: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 44.1)

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 mentale Gesundheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 mentale Gesundheit – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 50,18 (22,49)      | 54,26 (21,75)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 66,43 (21,91)      | 64,76 (20,82)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 11,63 (1,57)       | 9,40 (1,65)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 14,07 (1,62)       | 11,22 (1,70)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 13,34 (1,57)       | 11,50 (1,67)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 14,28 (1,79)       | 9,94 (1,93)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 15,72 (1,70)       | 11,07 (1,84)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 13,76 (1,72)       | 10,68 (1,88)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 15,62 (1,82)       | 10,95 (2,01)   | 4,67 [-0,69; 10,03]             | 0,087  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 45.1 |                    |                |                                 |        |

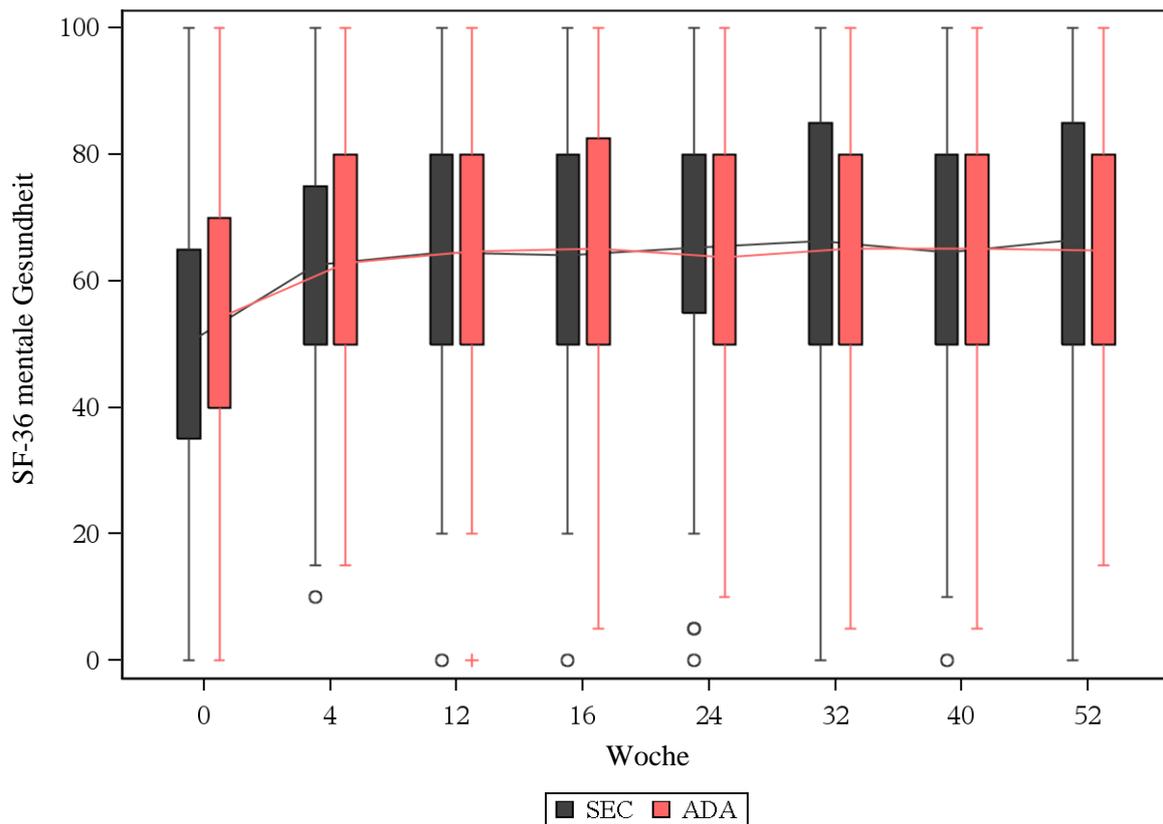


Abbildung 4-16: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 mentale Gesundheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 45.1)

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 42,09 (24,57)      | 40,50 (26,90)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 65,52 (27,26)      | 63,72 (27,94)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                               | 12,92 (1,65)       | 12,09 (1,74)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | 19,06 (1,93)       | 16,50 (2,03)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | 20,42 (1,93)       | 15,85 (2,04)   |                                 |        |

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | 21,28 (2,03)       | 18,71 (2,17)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | 22,68 (2,11)       | 20,10 (2,27)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | 24,15 (2,05)       | 19,26 (2,23)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | 23,72 (2,20)       | 21,08 (2,40)   | 2,64 [-3,78; 9,07]              | 0,418  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 46.1

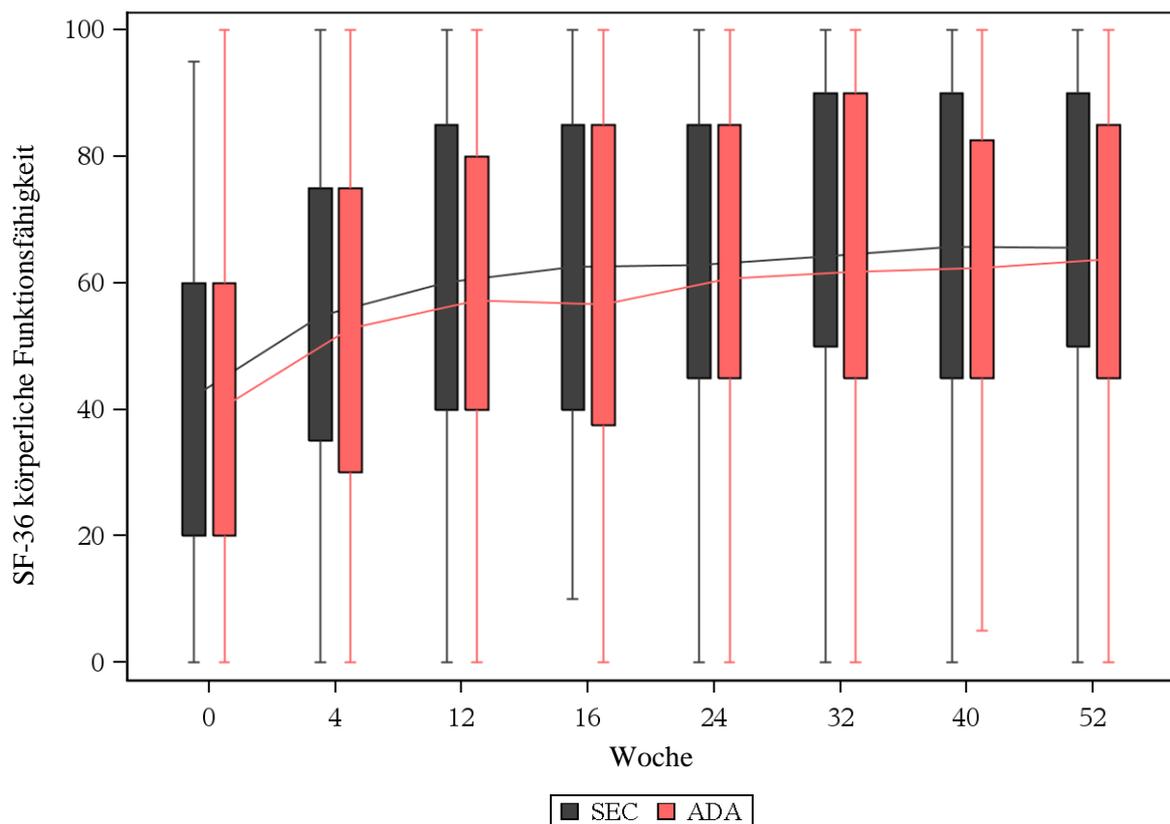


Abbildung 4-17: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 46.1)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 emotionale Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 58,49 (28,42)      | 60,40 (24,56)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 78,33 (23,76)      | 74,09 (25,15)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 11,61 (1,96)       | 12,97 (2,07)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 15,43 (1,97)       | 13,22 (2,06)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 16,34 (1,87)       | 13,54 (1,98)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 15,95 (2,11)       | 12,96 (2,27)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 17,78 (2,03)       | 13,36 (2,19)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 17,71 (2,10)       | 15,51 (2,31)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 19,58 (2,15)       | 15,47 (2,39)   | 4,11 [-2,24; 10,45]             | 0,203  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 47.1 |                    |                |                                 |        |

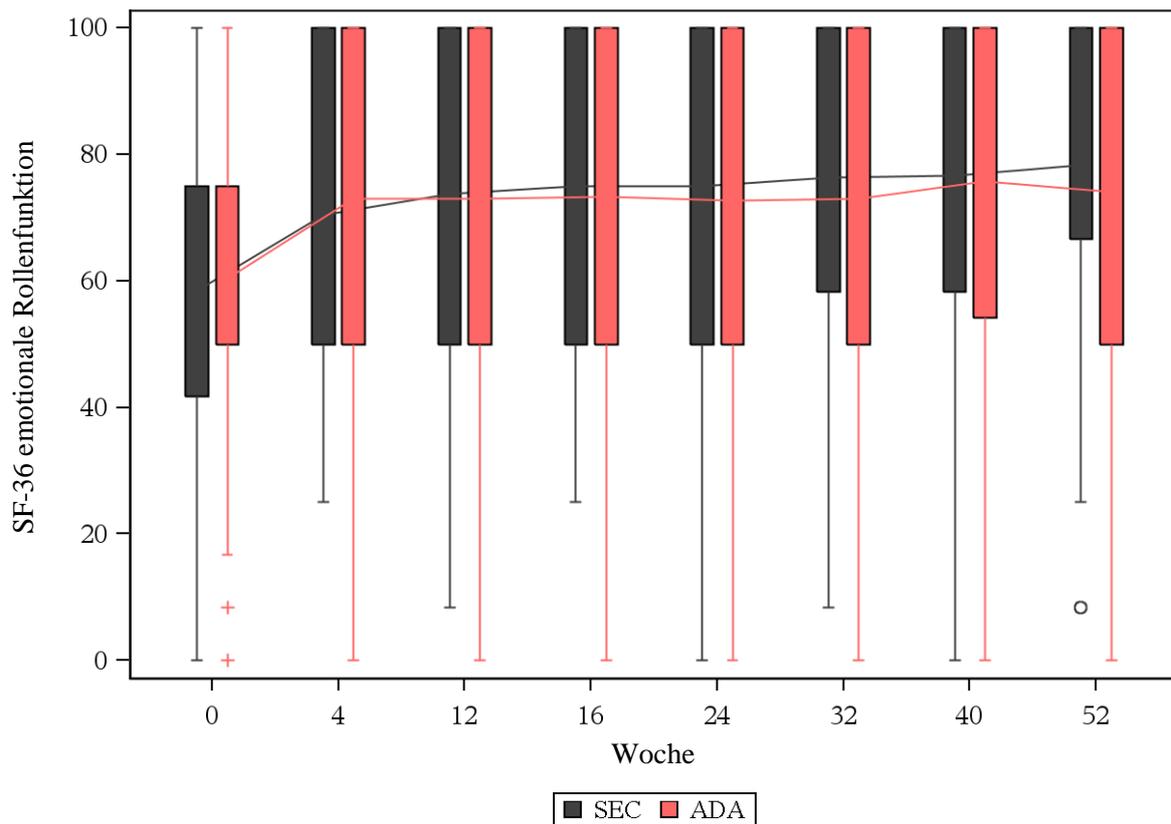


Abbildung 4-18: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 47.1)

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 körperliche Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 42,84 (24,31)      | 45,67 (25,15)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 67,56 (23,72)      | 65,24 (26,23)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                           | 12,30 (1,74)       | 9,61 (1,83)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 18,24 (1,90)       | 14,21 (1,99)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 18,33 (1,79)       | 12,53 (1,90)   |                                 |        |

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 körperliche Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 20,28 (2,09)       | 18,73 (2,25)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 22,06 (1,97)       | 16,93 (2,12)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 19,81 (2,00)       | 16,24 (2,19)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 23,80 (2,18)       | 19,14 (2,40)   | 4,66 [-1,74; 11,07]             | 0,153  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 48.1

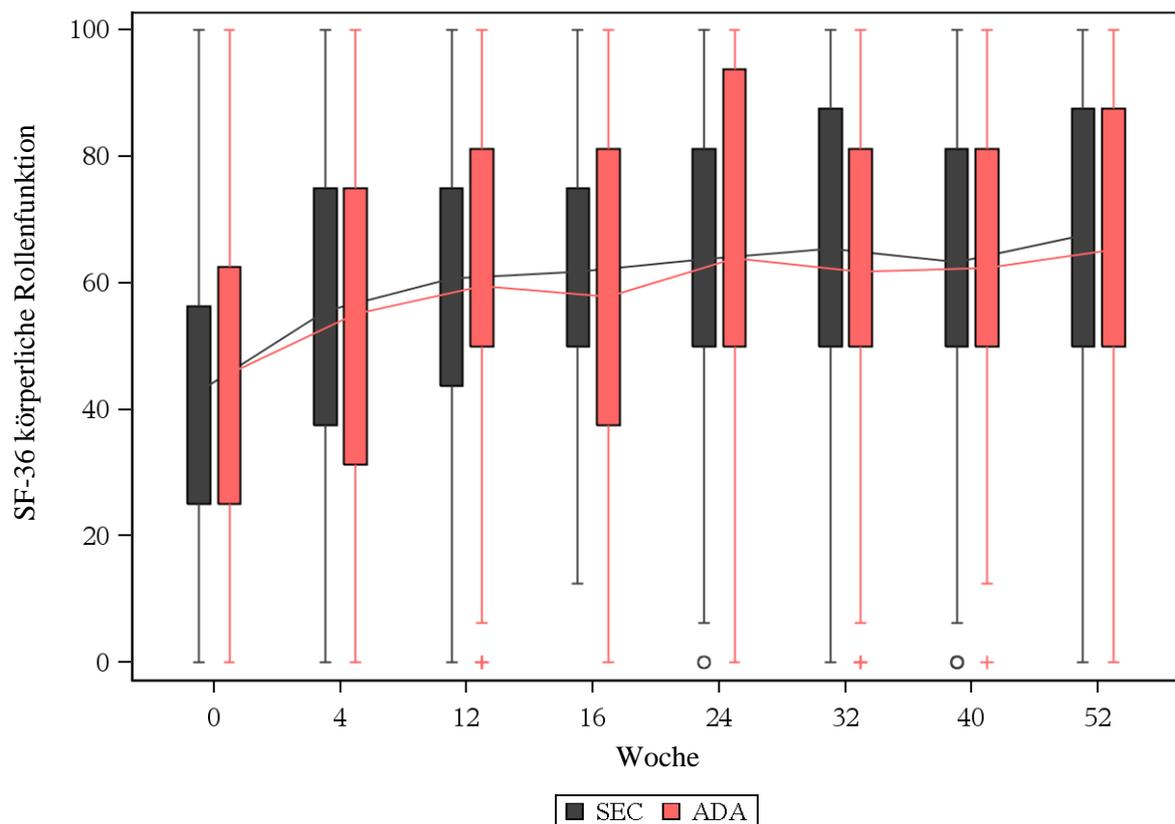


Abbildung 4-19: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 48.1)

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 soziale Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 56,25 (28,62)      | 55,82 (25,22)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 79,52 (23,33)      | 75,46 (25,42)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 14,76 (2,06)       | 13,49 (2,17)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 19,81 (1,96)       | 17,34 (2,05)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 19,03 (2,04)       | 15,81 (2,16)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 19,98 (2,00)       | 15,36 (2,16)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 20,80 (2,09)       | 19,26 (2,26)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 20,92 (2,07)       | 14,81 (2,26)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 23,51 (2,19)       | 18,19 (2,42)   | 5,32 [-1,13; 11,76]             | 0,105  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 49.1 |                    |                |                                 |        |

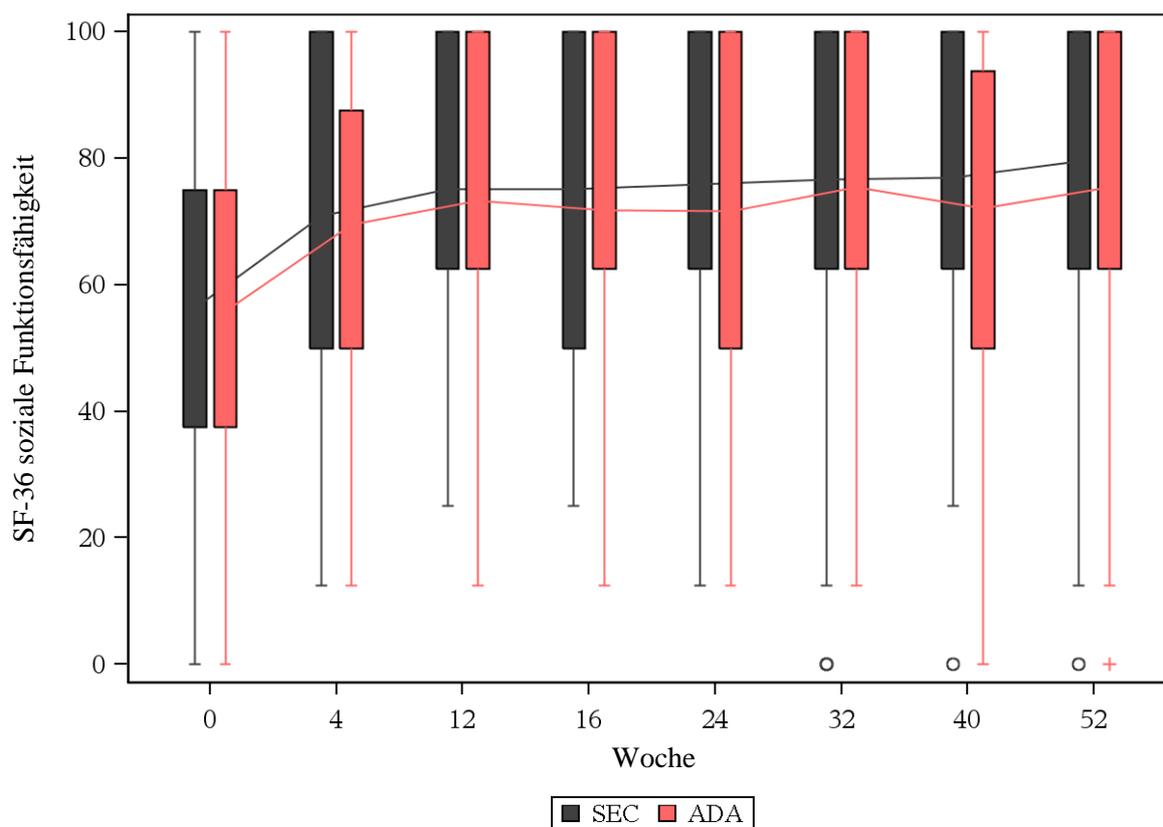


Abbildung 4-20: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 49.1)

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 Vitalität – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                        | 36,93 (20,56)      | 39,17 (20,76)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                               | 54,94 (21,99)      | 52,52 (21,45)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)          | 11,13 (1,57)       | 10,71 (1,65)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 14,32 (1,82)       | 11,71 (1,90)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 16,32 (1,64)       | 12,18 (1,74)   |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 Vitalität – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 15,99 (1,86)       | 14,15 (1,99)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 16,89 (1,77)       | 15,27 (1,90)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 15,76 (1,74)       | 13,07 (1,90)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 17,37 (1,89)       | 12,30 (2,08)   | 5,07 [-0,48; 10,63]             | 0,073  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 50.1

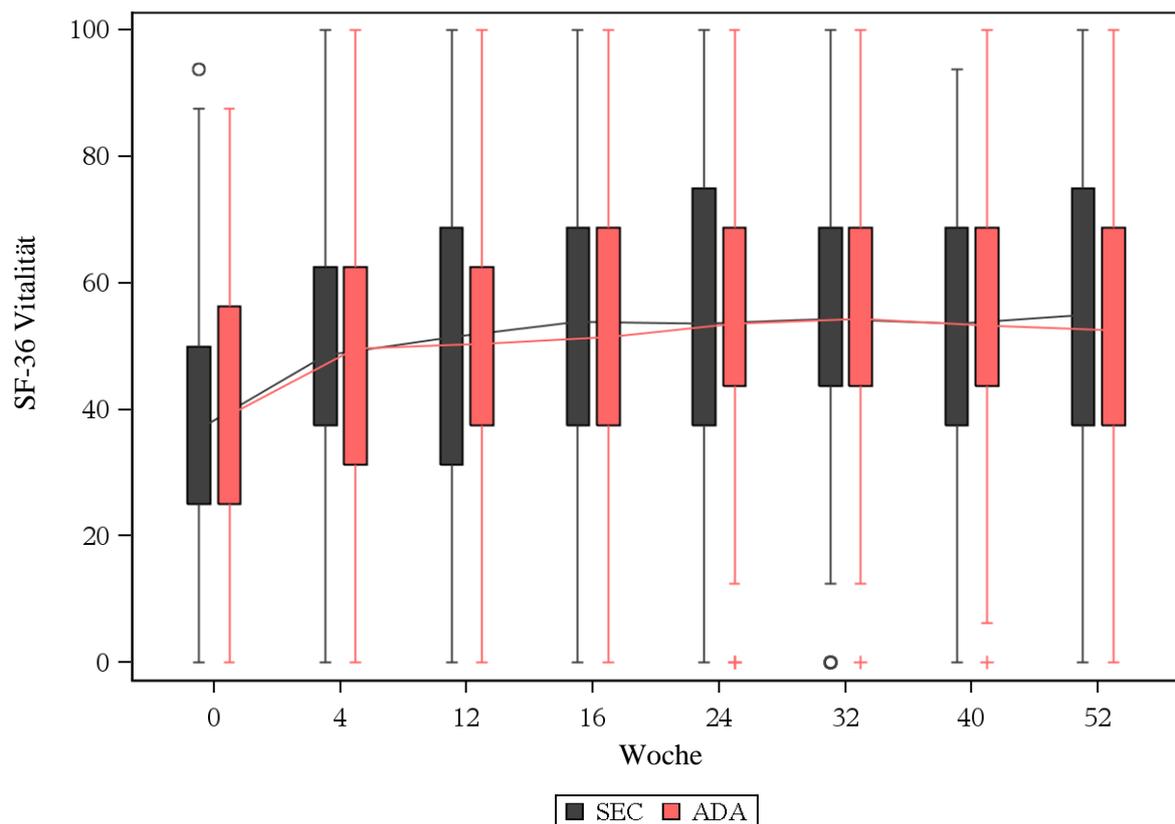


Abbildung 4-21: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 50.1)

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 MCS-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| N'   | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 40,17 (12,03)      | 41,74 (10,57)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 48,10 (10,78)      | 46,49 (10,48)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 5,36 (0,83)        | 5,28 (0,88)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 6,49 (0,84)        | 5,54 (0,88)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 6,52 (0,80)        | 5,61 (0,85)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 6,58 (0,92)        | 4,69 (0,99)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 7,17 (0,90)        | 5,44 (0,97)    |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 6,47 (0,88)        | 5,21 (0,96)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 7,62 (0,92)        | 5,32 (1,02)    | 2,30 [-0,41; 5,01]              | 0,096  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 51.1 |                    |                |                                 |        |

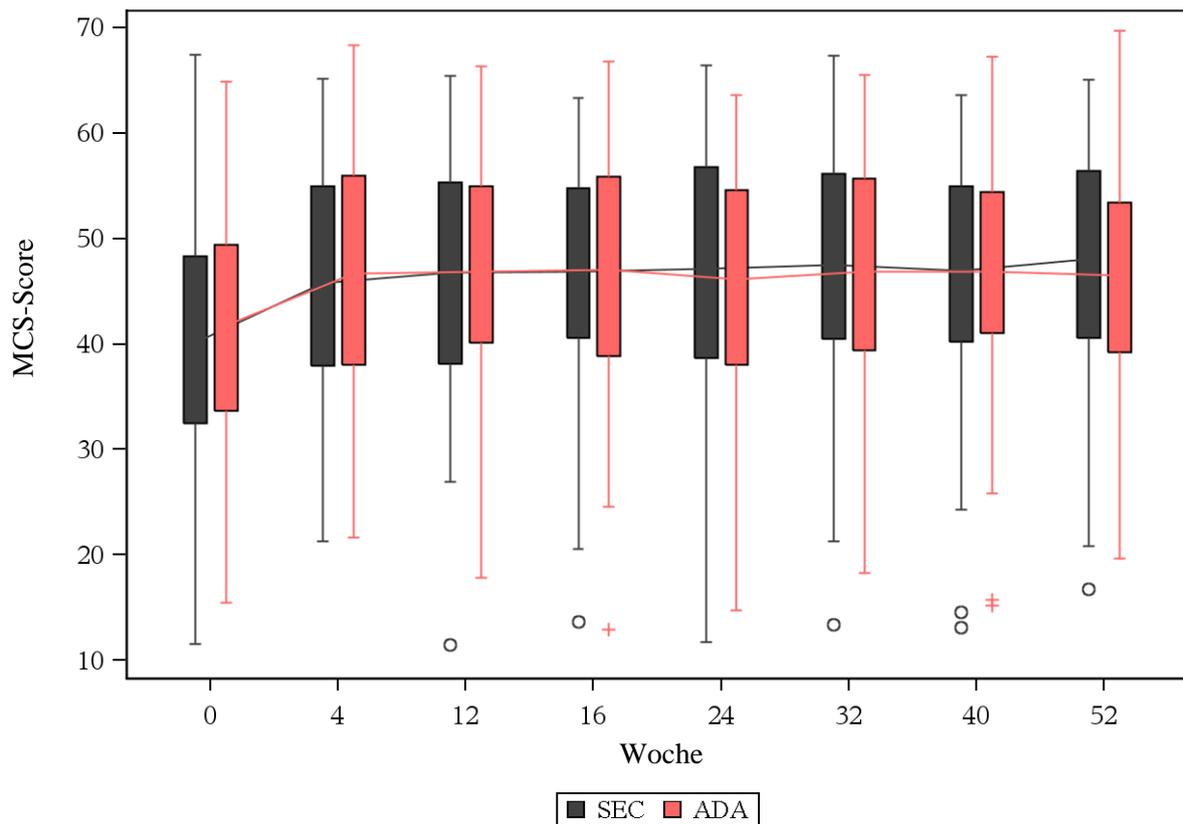


Abbildung 4-22: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 51.1)

Tabelle 4-160: Ergebnisse für die Endpunkte SF-36 MCS-2,5-/5-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                   |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| SF-36 MCS-2,5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%) | 105<br>77,74<br>(70,67) | 82<br>59,10<br>(58,51) | 1,70<br>[0,95; 3,07]<br>0,076 | 1,21<br>[0,98; 1,49]<br>0,080 | 0,122<br>[-0,011; 0,254]<br>0,073 |
| SF-36 MCS-5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%)   | 105<br>68,53<br>(62,30) | 82<br>45,34<br>(44,89) | 2,05<br>[1,15; 3,63]<br>0,014 | 1,39<br>[1,06; 1,83]<br>0,018 | 0,174<br>[0,036; 0,312]<br>0,013  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 52.1

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 PCS-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| N'  | 110                | 99             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                        | 36,81 (7,50)       | 36,22 (8,98)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                               | 44,93 (8,96)       | 44,77 (8,84)   |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)          | 4,71 (0,54)        | 3,94 (0,57)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 6,93 (0,67)        | 5,85 (0,70)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 7,32 (0,66)        | 5,51 (0,70)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 7,54 (0,71)        | 6,98 (0,76)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 7,92 (0,74)        | 7,26 (0,79)    |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 PCS-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 8,30 (0,69)        | 6,87 (0,75)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 8,17 (0,74)        | 7,62 (0,81)    | 0,55 [-1,60; 2,70]              | 0,612  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Behandlung × Besuch, Wert zu Studienbeginn × Besuch.  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 53.1

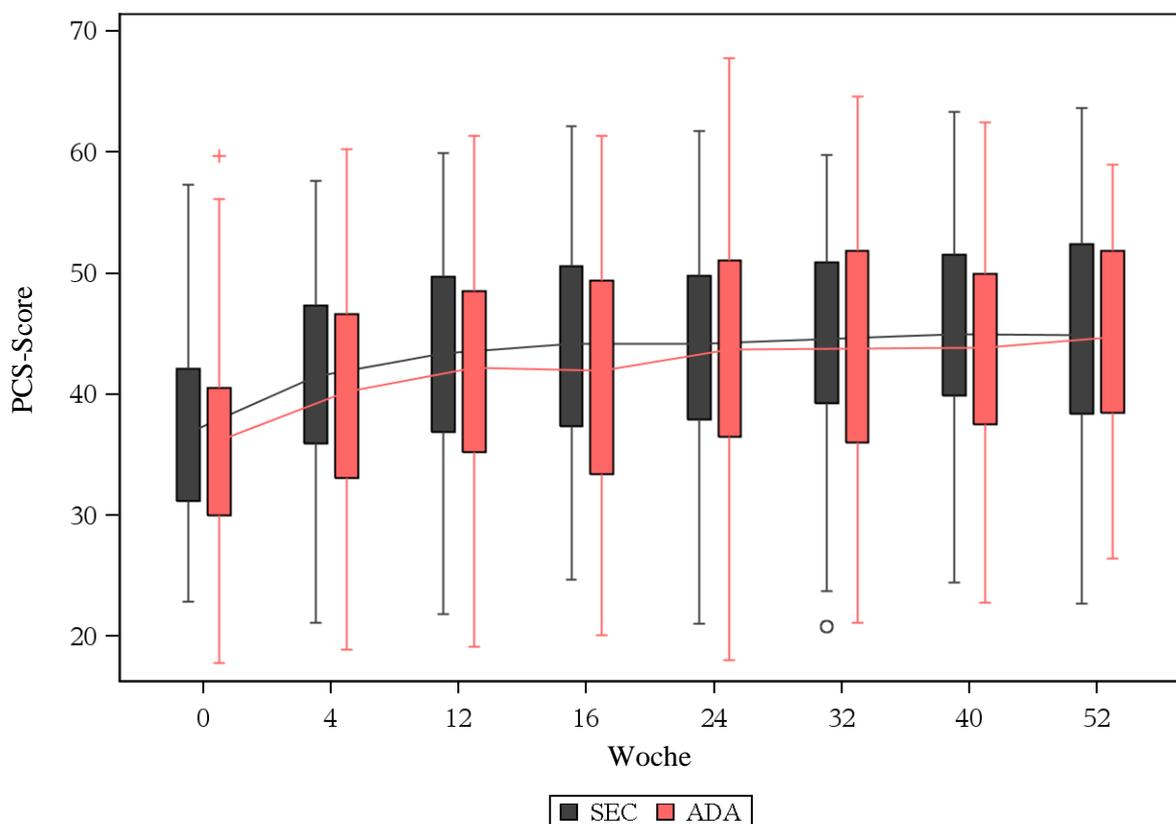


Abbildung 4-23: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 PCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 53.1)

Tabelle 4-162: Ergebnisse für die Endpunkte SF-36 PCS-2,5-/5-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen      |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)          | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| SF-36 PCS-2,5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%) | 105<br>80,36<br>(73,05) | 82<br>73,58<br>(72,85) | 1,05<br>[0,55; 2,01]<br>0,871 | 1,00<br>[0,85; 1,19]<br>0,972 | 0,002<br>[-0,122; 0,126]<br>0,974  |
| SF-36 PCS-5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%)   | 105<br>66,87<br>(60,79) | 82<br>62,06<br>(61,45) | 1,00<br>[0,55; 1,79]<br>0,987 | 0,99<br>[0,79; 1,24]<br>0,929 | -0,007<br>[-0,144; 0,131]<br>0,926 |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR aus logistischem Regressionsmodell mit Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 54.1

### Zusammenfassung

Die Auswertungen der acht Domänen sowie des MCS- und PCS-Scores des SF-36 (Veränderung in Woche 52 gegenüber Studienbeginn) ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-151, Tabelle 4-152, Tabelle 4-153, Tabelle 4-154, Tabelle 4-155, Tabelle 4-156, Tabelle 4-157, Tabelle 4-158, Tabelle 4-159 und Tabelle 4-161).

Außerdem ergaben die Auswertungen der binären Endpunkte SF-36 PCS-2,5-/5-Punkte-Response sowie SF-36 MCS-2,5-Punkte-Response in Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-162 und Tabelle 4-160). Eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte im MCS-Score (MCS-5-Punkte-Response) in Woche 52 gegenüber Studienbeginn erreichten signifikant mehr Patienten im Secukinumab-Arm als im Adalimumab-Arm. Unter Secukinumab betrug der Anteil hierbei 62,30 % der Patienten und unter Adalimumab 44,89 %. Daraus ergibt sich ein Relatives Risiko von 1,39 (p-Wert = 0,018) (Tabelle 4-160).

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zVT vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT****4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT**

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

Tabelle 4-163: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) - RCT

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| EXCEED | <p>Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UE). Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden mit MedDRA kodiert. UE wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.</p> <p>Im Dossier werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von UE insgesamt und unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE</li> <li>• Inzidenz von SUE insgesamt und unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE</li> <li>• Inzidenz von schweren UE insgesamt und unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE</li> <li>• Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE</li> <li>• Inzidenz von Behandlungsabbrüchen wegen UE</li> <li>• die Inzidenz von UE nach SOC und PT sowie Schweregrad (leicht, mittel, schwer): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei <math>\geq 10\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm liegt oder</li> <li>○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei <math>\geq 10</math> Patienten und <math>\geq 1\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm liegt.</li> </ul> </li> <li>• die Inzidenz von SUE nach SOC und PT sowie Schweregrad (leicht, mittel, schwer): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei <math>\geq 5\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm liegt oder</li> <li>○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei <math>\geq 10</math> Patienten und <math>\geq 1\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm liegt.</li> </ul> </li> <li>• Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE nach SOC und PT</li> <li>• Inzidenz von Behandlungsabbrüchen wegen UE nach SOC und PT</li> <li>• die Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad bzw. Einstufung als SUE (Schweregrade leicht, mittel, schwer; als SUE klassifiziert: schwerwiegend). Die Selektion der UE von besonderem Interesse erfolgte gemäß Studienbericht.</li> </ul> <p>Neben der Inzidenz werden jeweils die Risikoschätzer OR, RR und RD mit den jeweils dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet. Eine Ausnahme hiervon bilden die Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE nach SOC und PT bzw. die Inzidenz der Behandlungsabbrüche wegen UE nach SOC und PT; diese werden gemäß neuer Dossier-Vorlage nur deskriptiv dargestellt. Für die Inzidenz von UE, SUE nach Schweregrad und nach SOC und PT werden nur diejenigen im Modul 4 direkt dargestellt, für die das RR einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ergab. Eine Darstellung aller UE, SUE nach Schweregrad und nach SOC/PT ist in Anhang 1 zu Modul 4B zu finden.</p> <p>Für die UE-Auswertungen unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE wurde eine Liste der als krankheitsspezifisch definierten UE erstellt (Tabelle 4-164). Die Selektion krankheitsspezifischer UE und SUE, die auf die Grunderkrankungen von PsA zurückzuführen sind, erfolgte systematisch auf folgende Weise: Die Einstufung wurde unabhängig durch zwei Mitarbeiter aus dem Novartis-Geschäftsbereich Medizin, die mehrjährige Erfahrung im Indikationsgebiet PsA haben, vorgenommen und durch einen weiteren erfahrenen Experten aus dem Bereich der Arzneimittelsicherheit überprüft. Nur UE/SUE, die durch alle drei Mitarbeiter als auf die PsA zurückzuführen eingestuft wurden, wurden in die Liste aufgenommen.</p> <p>Die UE von besonderem Interesse, welche in der Auswertung berücksichtigt wurden, sind in Tabelle 4-165 gelistet.</p> |

Tabelle 4-164: Liste der ausgeschlossenen krankheitsspezifischen unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT)

| <b>Preferred Terms (gruppiert nach Systemorganklasse)</b>               |
|---|
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>     |
| Ermüdung  |
| Unwohlsein  |
| Schmerz   |
| Periphere Schwellung  |
| <b>Untersuchungen</b>   |
| Nuklearer Antikörper positiv  |
| DNA-Antikörper positiv  |
| Doppelsträngiger DNA-Antikörper   |
| Doppelstrang-DNA-Antikörper positiv                                     |
| <b>Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes</b> |
| Arthralgie  |
| Arthritis   |
| Arthropathie  |
| Rückenschmerzen   |
| Knochenläsion   |
| Knochenschmerzen  |
| Bursitis  |
| Chondritis  |
| Chondropathie   |
| Daktylitis  |
| Fibromyalgie  |
| Deformität des Fußes  |
| Leistenschmerzen  |
| Gelenkerguss  |
| Gelenkschwellung  |
| Muskuläre Schwäche  |
| Muskuloskeletale Beschwerden  |
| Schmerzen des Muskel-, und Skelettsystems                               |
| Muskuloskeletale Steifigkeit  |
| Myalgie   |
| Nackenschmerzen   |

| <b>Preferred Terms (gruppiert nach Systemorganklasse)</b> |
|---|
| Schmerzen in einer Extremität                             |
| Patellofemorales Schmerzsyndrom                           |
| Periarthritis   |
| Plantare Fasciitis  |
| Polyarthritis   |
| Psoriasis arthropathica                                   |
| Weichteilgewebeschwellung                                 |
| Wirbelsäulenschmerz                                       |
| Synovitis   |
| Sehnenerkrankung  |
| Sehnenschmerzen   |
| Tendonitis  |
| Tenosynovitis   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                     |
| Lethargie   |
| <b>Psychiatrische Beschwerden</b>                         |
| Stimmungsänderung   |
| Schlafstörung   |
| Stress  |
| <b>Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe</b>          |
| Trockene Haut   |
| Erythem   |
| Pruritus  |
| Pruritus generalisiert                                    |
| Psoriasis   |
| Hautverfärbung  |
| Hauterkrankung  |
| Exfoliation der Haut                                      |
| Hautinduration  |
| Hautreizung   |
| Hautläsion  |

Tabelle 4-165: Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

| MedDRA Begriff  | MedDRA Level |
|---|--------------|
| Candida-Infektionen   | HLT          |
| Kardio-, und zerebrovaskuläre Ereignisse  | CMQ          |
| Entzündliche Darmerkrankung   | NMQ          |
| Infektionen durch opportunistische Erreger  | CMQ          |
| Herpes-Virusinfektionen   | HLT          |
| Staphylokokken-Infektionen  | HLT          |
| MACE (MI, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod)   | NMQ          |
| Maligne oder unspezifizierte Tumore   | SMQ          |
| Maligne oder unspezifizierte Tumore (SMQ exkl. BCC and SCC)   | NMQ          |
| Infektionen der oberen Atemwege   | HLT          |
| MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; HLT: High Level Term; CMQ: Customized MedDRA Query; NMQ: Novartis MedDRA Query; SMQ: Standardised MedDRA Query; SCC: spinoszelluläre Karzinome; BCC: Basalzellkarzinome |              |

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 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EXCEED | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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

## Ergebnisse

### Inzidenz von UE insgesamt sowie ohne krankheitsspezifische UE

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|---|--------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert           |
| N'  | 110                | 101            |                               |                               |                                    |
| UE, n (%)   | 74 (67,3)          | 71 (70,3)      | 0,87<br>[0,48; 1,56]<br>0,636 | 0,96<br>[0,80; 1,15]<br>0,635 | -0,030<br>[-0,155; 0,095]<br>0,635 |
| UE – n (%) ohne krankheits-spezifische UE         | 73 (66,4)          | 68 (67,3)      | 0,96<br>[0,54; 1,70]<br>0,882 | 0,99<br>[0,82; 1,19]<br>0,882 | -0,010<br>[-0,137; 0,118]<br>0,882 |
| SUE, n (%)  | 7 (6,4)            | 7 (6,9)        | 0,91<br>[0,31; 2,70]<br>0,869 | 0,92<br>[0,33; 2,53]<br>0,869 | -0,006<br>[-0,073; 0,062]<br>0,869 |
| SUE – n (%) ohne krankheits-spezifische SUE       | 7 (6,4)            | 6 (5,9)        | 1,08<br>[0,35; 3,32]<br>0,898 | 1,07<br>[0,37; 3,08]<br>0,898 | 0,004<br>[-0,061; 0,069]<br>0,898  |
| Schwere UE, n (%)                                 | 3 (2,7)            | 2 (2,0)        | 1,39<br>[0,23; 8,48]<br>0,720 | 1,38<br>[0,23; 8,08]<br>0,723 | 0,007<br>[-0,033; 0,048]<br>0,720  |
| Schwere UE – n (%) ohne krankheits-spezifische UE | 3 (2,7)            | 2 (2,0)        | 1,39<br>[0,23; 8,48]<br>0,720 | 1,38<br>[0,23; 8,08]<br>0,723 | 0,007<br>[-0,033; 0,048]<br>0,720  |
| Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)             | 0 (0,0)            | 3 (3,0)        | n.b.                          | 0,13<br>[0,01; 2,51]<br>0,177 | -0,030<br>[-0,063; 0,003]<br>0,079 |
| Behandlungsabbruch aufgrund von UE, n (%)         | 1 (0,9)            | 3 (3,0)        | 0,30<br>[0,03; 2,93]<br>0,264 | 0,31<br>[0,03; 2,90]<br>0,302 | -0,021<br>[-0,058; 0,017]<br>0,282 |

| Behandlungsgruppen  |                | Vergleich SEC vs. ADA    |                          |                          |
|---|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| SEC<br>(N=110)  | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert |
| <p>UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert). OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.1.1</p> |                |                          |                          |                          |

Tabelle 4-168: Gründe für den Studienabbruch nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptiv

|  | Behandlungsgruppen |                |
|--|--------------------|----------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) |
| N'   | 110                | 101            |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes,<br>n (%)   | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Bandscheibenprotrusion, n (%)  | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Erkrankungen des Nervensystems, n (%)  | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Paraesthesie, n (%)  | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe, n (%)   | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Psoriasis, n (%)   | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| <p>SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.1.4</p> |                    |                |

Tabelle 4-169: Gründe für den Behandlungsabbruch nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptiv

|  | Behandlungsgruppen |                |
|--|--------------------|----------------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) |
| N'   | 110                | 101            |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes,<br>n (%) | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Bandscheibenprotrusion, n (%)  | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Erkrankungen des Nervensystems, n (%)                                      | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Paraesthesie, n (%)  | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |
| Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe, n (%)                           | 1 (0,9)            | 1 (1,0)        |
| Palmoplantare Pustulose, n (%)   | 1 (0,9)            | 0 (0,0)        |
| Psoriasis, n (%)   | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis  
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.1.5

**Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE**

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse nach Schweregrad/SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|                                   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA                       |   |   |
|-----------------------------------|--------------------|----------------|---|---|---|
|                                   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert                        |
| N'                                | 110                | 101            |   |   |   |
| <b>Candida-Infektionen, n (%)</b> | <b>3 (2,7)</b>     | <b>2 (2,0)</b> | <b>1,39</b><br>[0,23; 8,48]<br><b>0,720</b> | <b>1,38</b><br>[0,23; 8,08]<br><b>0,723</b> | <b>0,007</b><br>[-0,033; 0,048]<br><b>0,720</b> |
| Leicht, n (%)                     | 3 (2,7)            | 2 (2,0)        | 1,39<br>[0,23; 8,48]<br>0,720               | 1,38<br>[0,23; 8,08]<br>0,723               | 0,007<br>[-0,033; 0,048]<br>0,720               |
| Mittel, n (%)                     | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.  | n.b.  | n.b.  |
| Schwer, n (%)                     | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.  | n.b.  | n.b.  |
| Schwerwiegend, n (%)              | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.  | n.b.  | n.b.  |

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA                              |  |   |
|--|--------------------|----------------|--|--|---|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert                           | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert                           | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert                                |
| <b>Kardio-, und zerebrovaskuläre Ereignisse, n (%)</b>   | <b>3 (2,7)</b>     | <b>6 (5,9)</b> | <b>0,44</b><br><b>[0,11; 1,82]</b><br><b>0,246</b> | <b>0,46</b><br><b>[0,12; 1,79]</b><br><b>0,262</b> | <b>-0,032</b><br><b>[-0,087; 0,023]</b><br><b>0,254</b> |
| Leicht, n (%)  | 2 (1,8)            | 4 (4,0)        | 0,45<br>[0,08; 2,51]<br>0,347                      | 0,46<br>[0,09; 2,45]<br>0,363                      | -0,021<br>[-0,067; 0,024]<br>0,356                      |
| Mittel, n (%)  | 0 (0,0)            | 3 (3,0)        | n.b.   | 0,13<br>[0,01; 2,51]<br>0,177                      | -0,030<br>[-0,063; 0,003]<br>0,079                      |
| Schwer, n (%)  | 1 (0,9)            | 0 (0,0)        | n.b.   | 2,76<br>[0,11; 66,91]<br>0,533                     | 0,009<br>[-0,009; 0,027]<br>0,315                       |
| Schwerwiegend, n (%)                                     | 1 (0,9)            | 2 (2,0)        | 0,45<br>[0,04; 5,09]<br>0,509                      | 0,46<br>[0,04; 4,99]<br>0,522                      | -0,011<br>[-0,043; 0,022]<br>0,518                      |
| <b>Entzündliche Darmerkrankung, n (%)</b>                | <b>0 (0,0)</b>     | <b>0 (0,0)</b> | <b>n.b.</b>  | <b>n.b.</b>  | <b>n.b.</b>   |
| Leicht, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Mittel, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Schwer, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Schwerwiegend, n (%)                                     | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| <b>Infektionen durch opportunistische Erreger, n (%)</b> | <b>0 (0,0)</b>     | <b>0 (0,0)</b> | <b>n.b.</b>  | <b>n.b.</b>  | <b>n.b.</b>   |
| Leicht, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Mittel, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Schwer, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Schwerwiegend, n (%)                                     | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| <b>Herpes-Virusinfektionen, n (%)</b>                    | <b>2 (1,8)</b>     | <b>2 (2,0)</b> | <b>0,92</b><br><b>[0,13; 6,63]</b><br><b>0,931</b> | <b>0,92</b><br><b>[0,13; 6,40]</b><br><b>0,931</b> | <b>-0,002</b><br><b>[-0,039; 0,035]</b><br><b>0,931</b> |
| Leicht, n (%)  | 2 (1,8)            | 2 (2,0)        | 0,92<br>[0,13; 6,63]<br>0,931                      | 0,92<br>[0,13; 6,40]<br>0,931                      | -0,002<br>[-0,039; 0,035]<br>0,931                      |
| Mittel, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Schwer, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |
| Schwerwiegend, n (%)                                     | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.  |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA                        |  |  |
|---|--------------------|----------------|--|--|--|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert                     | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert                     | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert                         |
| <b>Staphylokokken-Infektionen,<br/>n (%)</b>                                    | <b>0 (0,0)</b>     | <b>0 (0,0)</b> | <b>n.b.</b>                                  | <b>n.b.</b>                                  | <b>n.b.</b>                                      |
| Leicht, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Mittel, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Schwer, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Schwerwiegend, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| <b>MACE (MI, Schlaganfall,<br/>kardiovaskulärer Tod), n (%)</b>                 | <b>0 (0,0)</b>     | <b>0 (0,0)</b> | <b>n.b.</b>                                  | <b>n.b.</b>                                  | <b>n.b.</b>                                      |
| Leicht, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Mittel, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Schwer, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Schwerwiegend, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| <b>Maligne oder unspezifizierte<br/>Tumore (SMQ), n (%)</b>                     | <b>1 (0,9)</b>     | <b>1 (1,0)</b> | <b>0,92</b><br>[0,06; 14,86]<br><b>0,952</b> | <b>0,92</b><br>[0,06; 14,49]<br><b>0,952</b> | <b>-0,001</b><br>[-0,027; 0,025]<br><b>0,952</b> |
| Leicht, n (%)   | 0 (0,0)            | 1 (1,0)        | n.b.   | 0,31<br>[0,01; 7,43]<br>0,467                | -0,010<br>[-0,029; 0,009]<br>0,315               |
| Mittel, n (%)   | 1 (0,9)            | 0 (0,0)        | n.b.   | 2,76<br>[0,11; 66,91]<br>0,533               | 0,009<br>[-0,009; 0,027]<br>0,315                |
| Schwer, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Schwerwiegend, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| <b>Maligne oder unspezifische<br/>Tumore (SMQ exkl. BCC und<br/>SCC), n (%)</b> | <b>0 (0,0)</b>     | <b>0 (0,0)</b> | <b>n.b.</b>                                  | <b>n.b.</b>                                  | <b>n.b.</b>                                      |
| Leicht, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Mittel, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Schwer, n (%)   | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |
| Schwerwiegend, n (%)  | 0 (0,0)            | 0 (0,0)        | n.b.   | n.b.   | n.b.   |

|   | Behandlungsgruppen |                  | Vergleich SEC vs. ADA                       |   |   |
|---|--------------------|------------------|---|---|---|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101)   | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert                        |
| <b>Infektion der oberen Atemwege, n (%)</b> | <b>44 (40,0)</b>   | <b>31 (30,7)</b> | <b>1,51</b><br>[0,85; 2,66]<br><b>0,157</b> | <b>1,30</b><br>[0,90; 1,89]<br><b>0,163</b> | <b>0,093</b><br>[-0,035; 0,221]<br><b>0,155</b> |
| Leicht, n (%)                               | 42 (38,2)          | 25 (24,8)        | 1,88<br>[1,04; 3,40]<br>0,035               | 1,54<br>[1,02; 2,34]<br>0,041               | 0,134<br>[0,010; 0,258]<br>0,033                |
| Mittel, n (%)                               | 6 (5,5)            | 7 (6,9)          | 0,77<br>[0,25; 2,39]<br>0,656               | 0,79<br>[0,27; 2,26]<br>0,657               | -0,015<br>[-0,080; 0,050]<br>0,657              |
| Schwer, n (%)                               | 0 (0,0)            | 0 (0,0)          | n.b.  | n.b.  | n.b.  |
| Schwerwiegend, n (%)                        | 0 (0,0)            | 0 (0,0)          | n.b.  | n.b.  | n.b.  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SCC: spinözelluläre Karzinome; BCC: Basalzellkarzinome; OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert). OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen. RR and RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.1.6

**Inzidenz von UE und SUE nach SOC und PT und nach Schweregrad**

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC, PT und Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Behandlungsgruppe<br>n |                  | Vergleich SEC vs. ADA                       |   |  |
|---|------------------------|------------------|---|---|--|
|   | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)   | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert                         |
| N'  | 110                    | 101              |   |   |  |
| <b>UE nach Schweregrad</b>                                      |                        |                  |   |   |  |
| <b>UE, n (%)</b>  | <b>74 (67,3)</b>       | <b>71 (70,3)</b> | <b>0,87</b><br>[0,48; 1,56]<br><b>0,636</b> | <b>0,96</b><br>[0,80; 1,15]<br><b>0,635</b> | <b>-0,030</b><br>[-0,155; 0,095]<br><b>0,635</b> |
| Leicht, n (%)   | 71 (64,5)              | 64 (63,4)        | 1,05<br>[0,60; 1,85]<br>0,859               | 1,02<br>[0,83; 1,25]<br>0,859               | 0,012<br>[-0,118; 0,141]<br>0,859                |
| Mittel, n (%)   | 23 (20,9)              | 35 (34,7)        | 0,50<br>[0,27; 0,92]<br>0,025               | 0,60<br>[0,38; 0,95]<br>0,028               | -0,137<br>[-0,257; -0,017]<br>0,025              |
| Schwer, n (%)   | 3 (2,7)                | 2 (2,0)          | 1,39<br>[0,23; 8,48]<br>0,720               | 1,38<br>[0,23; 8,08]<br>0,723               | 0,007<br>[-0,033; 0,048]<br>0,720                |
| <b>UE nach SOC und PT<sup>a</sup></b>                           |                        |                  |   |   |  |
| <b>Infektionen und parasitäre<br/>Erkrankungen (SOC), n (%)</b> | <b>62 (56,4)</b>       | <b>48 (47,5)</b> | <b>1,43</b><br>[0,83; 2,45]<br><b>0,199</b> | <b>1,19</b><br>[0,91; 1,54]<br><b>0,203</b> | <b>0,088</b><br>[-0,046; 0,223]<br><b>0,198</b>  |
| Leicht, n (%)   | 57 (51,8)              | 38 (37,6)        | 1,78<br>[1,03; 3,09]<br>0,038               | 1,38<br>[1,01; 1,88]<br>0,042               | 0,142<br>[0,009; 0,275]<br>0,036                 |
| Mittel, n (%)   | 11 (10,0)              | 17 (16,8)        | 0,55<br>[0,24; 1,24]<br>0,143               | 0,59<br>[0,29; 1,21]<br>0,150               | -0,068<br>[-0,160; 0,024]<br>0,146               |
| Schwer, n (%)   | 1 (0,9)                | 0 (0,0)          | n.b.  | 2,76<br>[0,11; 66,91]<br>0,533              | 0,009<br>[-0,009; 0,027]<br>0,315                |

|                                    | Behandlungsgruppe<br>n |                  | Vergleich SEC vs. ADA                       |   |  |
|------------------------------------|------------------------|------------------|---|---|--|
|                                    | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)   | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert                    | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert                       |
| <b>Nasopharyngitis (PT), n (%)</b> | <b>25 (22,7)</b>       | <b>12 (11,9)</b> | <b>2,18</b><br>[1,03; 4,62]<br><b>0,036</b> | <b>1,91</b><br>[1,02; 3,60]<br><b>0,045</b> | <b>0,108</b><br>[0,008; 0,209]<br><b>0,035</b> |
| Leicht, n (%)                      | 25 (22,7)              | 9 (8,9)          | 3,01<br>[1,33; 6,81]<br>0,005               | 2,55<br>[1,25; 5,20]<br>0,010               | 0,138<br>[0,042; 0,234]<br>0,005               |
| Mittel, n (%)                      | 1 (0,9)                | 3 (3,0)          | 0,30<br>[0,03; 2,93]<br>0,264               | 0,31<br>[0,03; 2,90]<br>0,302               | -0,021<br>[-0,058; 0,017]<br>0,282             |
| Schwer, n (%)                      | 0 (0,0)                | 0 (0,0)          | n.b.  | n.b.  | n.b.   |

UE: unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); PT: preferred term; SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert). OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen.

a: Es werden nur UE nach SOC und PT dargestellt bei statistisch signifikanten Ergebnisse in der jeweiligen Gruppe.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.1.2

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC, PT und Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA                              |  |   |
|--|--------------------|----------------|--|--|---|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert                           | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert                           | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert                                |
| N'   | 110                | 101            |  |  |   |
| <b>SUE nach Schweregrad</b>  |                    |                |  |  |   |
| <b>SUE, n (%)</b>  | <b>7 (6,4)</b>     | <b>7 (6,9)</b> | <b>0,91</b><br><b>[0,31; 2,70]</b><br><b>0,869</b> | <b>0,92</b><br><b>[0,33; 2,53]</b><br><b>0,869</b> | <b>-0,006</b><br><b>[-0,073; 0,062]</b><br><b>0,869</b> |
| Leicht, n (%)  | 2 (1,8)            | 1 (1,0)        | 1,85<br>[0,17; 20,74]<br>0,608                     | 1,84<br>[0,17; 19,95]<br>0,617                     | 0,008<br>[-0,023; 0,040]<br>0,607                       |
| Mittel, n (%)  | 3 (2,7)            | 6 (5,9)        | 0,44<br>[0,11; 1,82]<br>0,246                      | 0,46<br>[0,12; 1,79]<br>0,262                      | -0,032<br>[-0,087; 0,023]<br>0,254                      |
| Schwer, n (%)  | 3 (2,7)            | 2 (2,0)        | 1,39<br>[0,23; 8,48]<br>0,720                      | 1,38<br>[0,23; 8,08]<br>0,723                      | 0,007<br>[-0,033; 0,048]<br>0,720                       |
| <b>SUE nach SOC und PT</b>   |                    |                |  |  |   |
| Es traten keine SUE auf, deren Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5$ % in mindestens einem Behandlungsarm lag oder deren Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 10$ Patienten und $\geq 1$ % in mindestens einem Behandlungsarm lag.   |                    |                |  |  |   |
| SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); PT: preferred term; SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert). OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen. RR and RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen. |                    |                |  |  |   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.1.3  |                    |                |  |  |   |

## Zusammenfassung

Unter Secukinumab und Adalimumab wurden jeweils bei 67,3 % bzw. 70,3 % der Patienten UE jeglicher Art berichtet (Tabelle 4-167). Unter Ausschluss der krankheitsspezifischen UE sank der Anteil jeweils auf 66,4 % bei Secukinumab und auf 67,3 % bei Adalimumab. SUE jeglicher Art und unter Ausschluss der krankheitsspezifischen SUE wurden bei 6,4 % der Patienten unter Secukinumab berichtet. Im Adalimumab-Arm waren es 6,9 % der Patienten mit SUE und 5,9 % mit SUE ohne krankheitsspezifische SUE. Im Secukinumab-Arm gab es keinen Studienabbruch aufgrund von UE, wohingegen 3 Patienten im Adalimumab-Arm die Studie aufgrund von UE abbrachen. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE kamen bei einem Patienten im Secukinumab-Arm und bei 3 Patienten im Adalimumab-Arm vor. Im Relativen Risiko zeigte sich keine statistische Signifikanz beim Vergleich der beiden Behandlungsarme

in Bezug auf die (S)UE (mit und ohne Ausschluss krankheitsspezifischer (S)UE) sowie bei den Studien- und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE (Tabelle 4-167).

Bei der Auswertung der UE von besonderem Interesse nach Schweregrad (Tabelle 4-170) ergab sich nur beim Preferred Term (PT) *Infektionen der oberen Atemwege* vom Schweregrad *leicht* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR = 1,54). Unter Secukinumab traten signifikant häufiger (38,2 % der Patienten) Infektionen der oberen Atemwege des Schweregrads *leicht* im Vergleich zu Adalimumab (24,8 % der Patienten) auf. Insgesamt betrachtet, ohne Berücksichtigung des Schweregrads, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim PT *Infektionen der oberen Atemwege*.

Bei der Auswertung der UE nach SOC, PT und Schweregrad (Tabelle 4-171) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab bei den UE des Schweregrads *mittel* (RR = 0,60). Hierbei traten bei 20,9 % der Patienten im Secukinumab-Arm UE des Schweregrads *mittel* auf im Vergleich zu 34,7 % im Adalimumab-Arm. Bei signifikant mehr Patienten im Secukinumab-Arm traten UE der Systemorganklasse (SOC) *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* des Schweregrads *leicht* auf (51,8 % vs. 37,6 %, RR = 1,38). Auch bei dem hiervon umfassten PT *Nasopharyngitis* zeigten sich signifikante Unterschiede insgesamt (22,7 % vs. 11,9 %, RR = 1,91) sowie im Schweregrad *leicht* zugunsten von Adalimumab (22,7 % vs. 8,9 %, RR = 2,55). Insgesamt betrachtet, ohne Berücksichtigung des Schweregrads, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*. Bei der Auswertung der SUE nach SOC, PT und Schweregrad ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-172).

Zusammenfassend zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil der beiden Therapien.

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zVT vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientenpopulation den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen auf Endpunktebene keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalyse – RCT**

In der EXCEED-Studie wurden Patienten mit aktiver PsA eingeschlossen, für die ein unzureichendes Ansprechen und/oder eine Unverträglichkeit von DMARDs vorlag. Das Anwendungsgebiet von Secukinumab umfasst formal nur Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs, nicht jedoch Patienten, für die lediglich eine Unverträglichkeit von DMARDs vorlag. Da in dieser Population keine anderen Studienergebnisse zu erwarten sind, wurde dieses Kriterium bei der Selektion der Population für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Um jedoch bestätigen zu können, dass die Ergebnisse von diesem Kriterium unabhängig sind, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen ein unzureichendes Ansprechen entweder in der Vorgeschichte dokumentiert war, oder die zu Studienbeginn die für den Einschluss erforderliche hohe Krankheitsaktivität aufwiesen, obwohl sie aktuell mit einem DMARD behandelt wurde. Die entsprechenden Ergebnisse im Detail zu allen Endpunkten aus der zusätzliche Sensitivitätsanalyse sowie der zugehörigen Subgruppenanalysen sind in Anhang 2 zu Modul 4B dargestellt. In folgender Tabelle sind die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalyse gegenübergestellt (Tabelle 4-173).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Effektrichtungen stimmen bis auf wenige Ausnahmen überein. Weiterhin ist die Mehrzahl der signifikanten Ergebnisse der Hauptanalyse auch in der Sensitivitätsanalyse signifikant. Nicht mehr signifikante Ergebnisse in der Sensitivitätsanalyse lassen sich durch die geringere Power erklären, welche durch die kleinere Population bedingt ist.

Somit bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-173: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalyse

| EXCEED-Studie<br>Endpunkt/Operationalisierung       | Hauptanalyse  |        | Sensitivitätsanalyse                                |        |
|---|---|--------|---|--------|
|   | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA)         | p-Wert | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA)         | p-Wert |
| <b>Mortalität</b>                                   |   |        |   |        |
| Gesamtmortalität                                    | In der Teilpopulation a1 kamen keine Todesfälle vor |        | In der Teilpopulation a1 kamen keine Todesfälle vor |        |
| <b>Morbidität</b>                                   |   |        |   |        |
| FACIT Fatigue-Score, Veränderung seit Studienbeginn | MW-Differenz = 2,00<br>[-0,63; 4,62]                | 0,135  | MW-Differenz = 1,27<br>[-2,23; 4,77]                | 0,473  |
| FACIT-Fatigue 4-Punkte-Response, Woche 52           | RR = 1,08<br>[0,87; 1,34]                           | 0,469  | RR = 1,20<br>[0,90; 1,60]                           | 0,223  |
| HAQ-DI, Veränderung seit Studienbeginn              | MW-Differenz = -0,05<br>[-0,19; 0,09]               | 0,517  | MW-Differenz = -0,01<br>[-0,20; 0,17]               | 0,886  |
| HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3$ / 0,35), Woche 52  | RR = 0,99<br>[0,79; 1,23]                           | 0,896  | RR = 0,96<br>[0,73; 1,27]                           | 0,788  |
| LDI, Veränderung seit Studienbeginn                 | MW-Differenz = -0,85<br>[-2,34; 0,65]               | 0,267  | MW-Differenz = -0,87<br>[-9,16; 7,42]               | 0,837  |
| Dactylitis Count, Veränderung seit Studienbeginn    | MW-Differenz = 0,13<br>[-0,11; 0,37]                | 0,300  | MW-Differenz = -0,01<br>[-0,11; 0,09]               | 0,828  |

| EXCEED-Studie<br>Endpunkt/Operationalisierung           | Hauptanalyse                                |        | Sensitivitätsanalyse                        |        |
|---|---|--------|---|--------|
|   | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert |
| Vorliegen einer Daktylitis, Woche 52                    | RR = 1,02<br>[0,27; 3,88]                   | 0,980  | RR = 0,84<br>[0,10; 7,23]                   | 0,876  |
| LEI, Veränderung seit Studienbeginn                     | MW-Differenz = 0,07<br>[-0,21; 0,35]        | 0,620  | MW-Differenz = 0,26<br>[-0,08; 0,61]        | 0,126  |
| Vorliegen einer Enthesitis, Woche 52                    | RR = 0,87<br>[0,53; 1,45]                   | 0,602  | RR = 1,01<br>[0,55; 1,84]                   | 0,977  |
| PASI, Veränderung seit Studienbeginn                    | MW-Differenz = -1,96<br>[-2,97; -0,95]      | <0,001 | MW-Differenz = -1,88<br>[-3,27; -0,49]      | 0,008  |
| PASI75-Response, Woche 52                               | RR = 1,34<br>[1,14; 1,57]                   | <0,001 | RR = 1,34<br>[1,08; 1,66]                   | 0,008  |
| PASI90-Response, Woche 52                               | RR = 1,56<br>[1,21; 2,01]                   | <0,001 | RR = 1,71<br>[1,21; 2,42]                   | 0,002  |
| PASI100-Response, Woche 52                              | RR = 1,64<br>[1,08; 2,50]                   | 0,021  | RR = 1,71<br>[0,96; 3,05]                   | 0,069  |
| PASI ≤ 3, Woche 52                                      | RR = 1,31<br>[1,10; 1,56]                   | 0,002  | RR = 1,35<br>[1,08; 1,69]                   | 0,009  |
| Schmerz VAS, Veränderung seit Studienbeginn             | MW-Differenz = -1,32<br>[-7,37; 4,73]       | 0,667  | MW-Differenz = -3,44<br>[-11,57; 4,70]      | 0,405  |
| PatGA VAS, Veränderung seit Studienbeginn               | MW-Differenz = -0,63<br>[-6,96; 5,69]       | 0,843  | MW-Differenz = -3,59<br>[-12,28; 5,11]      | 0,416  |
| PatGA PASDAS VAS, Veränderung seit Studienbeginn        | MW-Differenz = -0,56<br>[-7,16; 6,03]       | 0,866  | MW-Differenz = -3,02<br>[-11,97; 5,93]      | 0,505  |
| PhGA VAS, Veränderung seit Studienbeginn                | MW-Differenz = -2,61<br>[-6,92; 1,70]       | 0,233  | MW-Differenz = 0,04<br>[-5,61; 5,70]        | 0,988  |
| SJC28, Veränderung seit Studienbeginn                   | MW-Differenz = -0,27<br>[-0,66; 0,12]       | 0,171  | MW-Differenz = -0,45<br>[-0,94; 0,04]       | 0,073  |
| SJC66, Veränderung seit Studienbeginn                   | MW-Differenz = -0,22<br>[-0,88; 0,44]       | 0,508  | MW-Differenz = -0,44<br>[-1,28; 0,39]       | 0,297  |
| SJC76, Veränderung seit Studienbeginn                   | MW-Differenz = -0,17<br>[-0,87; 0,52]       | 0,621  | MW-Differenz = -0,41<br>[-1,28; 0,47]       | 0,357  |
| TJC28, Veränderung seit Studienbeginn                   | MW-Differenz = -0,53<br>[-1,35; 0,29]       | 0,204  | MW-Differenz = -0,19<br>[-1,28; 0,90]       | 0,730  |
| TJC68, Veränderung seit Studienbeginn                   | MW-Differenz = -0,45<br>[-1,88; 0,98]       | 0,533  | MW-Differenz = -0,02<br>[-1,93; 1,88]       | 0,981  |
| TJC78, Veränderung seit Studienbeginn                   | MW-Differenz = -0,44<br>[-1,94; 1,06]       | 0,564  | MW-Differenz = -0,02<br>[-2,02; 1,98]       | 0,985  |
| SPARCC-Enthesitis-Index, Veränderung seit Studienbeginn | MW-Differenz = 0,10<br>[-0,46; 0,67]        | 0,721  | MW-Differenz = 0,37<br>[-0,35; 1,09]        | 0,307  |
| SPARCC – kein Vorliegen einer Enthesitis, Woche 52      | RR = 1,07<br>[0,89; 1,29]                   | 0,456  | RR = 0,99<br>[0,78; 1,27]                   | 0,959  |
| ACR20-Response, Woche 52                                | RR = 1,00<br>[0,87; 1,16]                   | 0,966  | RR = 1,01<br>[0,83; 1,23]                   | 0,906  |
| ACR50-Response, Woche 52                                | RR = 1,02<br>[0,80; 1,31]                   | 0,857  | RR = 1,14<br>[0,83; 1,56]                   | 0,430  |
| ACR70-Response, Woche 52                                | RR = 1,02<br>[0,68; 1,53]                   | 0,921  | RR = 1,17<br>[0,70; 1,96]                   | 0,545  |

| EXCEED-Studie<br>Endpunkt/Operationalisierung                          | Hauptanalyse                                |        | Sensitivitätsanalyse                        |        |
|--|---|--------|---|--------|
|  | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert |
| DAPSA-Index, Veränderung seit Studienbeginn                            | MW-Differenz = -0,73<br>[-3,44; 1,98]       | 0,596  | MW-Differenz = -1,04<br>[-4,72; 2,63]       | 0,576  |
| DAPSA – geringe Krankheitsaktivität, Woche 52                          | RR = 1,10<br>[0,92; 1,30]                   | 0,301  | RR = 1,15<br>[0,91; 1,47]                   | 0,237  |
| DAPSA – Remission, Woche 52  | RR = 0,92<br>[0,59; 1,44]                   | 0,721  | RR = 1,09<br>[0,60; 1,96]                   | 0,783  |
| DAS28, Veränderung seit Studienbeginn                                  | MW-Differenz = -0,09<br>[-0,35; 0,16]       | 0,469  | MW-Differenz = -0,15<br>[-0,49; 0,19]       | 0,378  |
| EULAR – geringe Krankheitsaktivität, Woche 52                          | RR = 1,14<br>[0,98; 1,31]                   | 0,080  | RR = 1,17<br>[0,96; 1,43]                   | 0,116  |
| EULAR – Remission, Woche 52  | RR = 1,02<br>[0,81; 1,29]                   | 0,840  | RR = 1,09<br>[0,80; 1,51]                   | 0,578  |
| EULAR – moderate bis gute Response, Woche 52                           | RR = 1,05<br>[0,97; 1,15]                   | 0,231  | RR = 1,09<br>[0,96; 1,23]                   | 0,171  |
| mCPDAI, Veränderung seit Studienbeginn                                 | MW-Differenz = -0,62<br>[-1,37; 0,13]       | 0,103  | MW-Differenz = -0,55<br>[-1,54; 0,45]       | 0,280  |
| mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität, Woche 52                         | RR = 1,36<br>[0,81; 2,28]                   | 0,244  | RR = 1,38<br>[0,75; 2,55]                   | 0,305  |
| MDA, Woche 52  | RR = 1,17<br>[0,85; 1,62]                   | 0,325  | RR = 1,12<br>[0,75; 1,69]                   | 0,576  |
| VLDA, Woche 52   | RR = 0,94<br>[0,49; 1,80]                   | 0,855  | RR = 0,89<br>[0,40; 1,97]                   | 0,766  |
| PASDAS, Veränderung seit Studienbeginn                                 | MW-Differenz = -0,14<br>[-0,49; 0,21]       | 0,426  | MW-Differenz = -0,15<br>[-0,63; 0,32]       | 0,525  |
| PASDAS – gute Response, Woche 52                                       | RR = 1,10<br>[0,83; 1,44]                   | 0,516  | RR = 0,98<br>[0,68; 1,39]                   | 0,894  |
| PASDAS – moderate bis gute Response, Woche 52                          | RR = 1,04<br>[0,95; 1,14]                   | 0,371  | RR = 1,04<br>[0,92; 1,18]                   | 0,556  |
| PsARC-Response, Woche 52   | RR = 1,02<br>[0,94; 1,11]                   | 0,640  | RR = 1,04<br>[0,93; 1,16]                   | 0,528  |
| WPAI-GH – Absentismus, Veränderung seit Studienbeginn                  | MW-Differenz = -2,65<br>[-13,42; 8,11]      | 0,626  | MW-Differenz = -6,67<br>[-22,13; 8,78]      | 0,392  |
| WPAI-GH – Präsentismus, Veränderung seit Studienbeginn                 | MW-Differenz = -1,87<br>[-11,55; 7,80]      | 0,702  | MW-Differenz = -0,54<br>[-13,11; 12,03]     | 0,932  |
| WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus, Veränderung seit Studienbeginn | MW-Differenz = -2,18<br>[-13,70; 9,34]      | 0,708  | MW-Differenz = -3,83<br>[-18,75; 11,09]     | 0,610  |
| WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung, Veränderung seit Studienbeginn   | MW-Differenz = -1,30<br>[-7,90; 5,30]       | 0,698  | MW-Differenz = -1,23<br>[-10,14; 7,68]      | 0,785  |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |        |   |        |
| DLQI, Veränderung seit Studienbeginn                                   | MW-Differenz = -1,98<br>[-3,52; -0,44]      | 0,012  | MW-Differenz = -2,27<br>[-4,16; -0,39]      | 0,018  |
| DLQI-0/1-Response, Woche 52  | RR = 1,28<br>[0,94; 1,75]                   | 0,118  | RR = 1,44<br>[0,95; 2,17]                   | 0,085  |
| EQ-5D-5L VAS-Score, Veränderung seit Studienbeginn                     | MW-Differenz = -2,26<br>[-7,95; 3,42]       | 0,433  | MW-Differenz = -2,97<br>[-10,43; 4,50]      | 0,433  |

| EXCEED-Studie<br>Endpunkt/Operationalisierung                           | Hauptanalyse                                |        | Sensitivitätsanalyse                        |        |
|---|---|--------|---|--------|
|   | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert |
| SF-36 körperliche Schmerzen, Veränderung seit Studienbeginn             | MW-Differenz = 3,49<br>[-2,73; 9,72]        | 0,270  | MW-Differenz = 4,66<br>[-3,64; 12,97]       | 0,268  |
| SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Veränderung seit Studienbeginn | MW-Differenz = -0,10<br>[-4,99; 4,80]       | 0,969  | MW-Differenz = 1,62<br>[-4,94; 8,18]        | 0,627  |
| SF-36 mentale Gesundheit, Veränderung seit Studienbeginn                | MW-Differenz = 4,67<br>[-0,69; 10,03]       | 0,087  | MW-Differenz = 3,93<br>[-3,11; 10,96]       | 0,272  |
| SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit, Veränderung seit Studienbeginn    | MW-Differenz = 2,64<br>[-3,78; 9,07]        | 0,418  | MW-Differenz = 1,72<br>[-6,98; 10,42]       | 0,696  |
| SF-36 emotionale Rollenfunktion, Veränderung seit Studienbeginn         | MW-Differenz = 4,11<br>[-2,24; 10,45]       | 0,203  | MW-Differenz = 3,03<br>[-5,31; 11,37]       | 0,473  |
| SF-36 körperliche Rollenfunktion, Veränderung seit Studienbeginn        | MW-Differenz = 4,66<br>[-1,74; 11,07]       | 0,153  | MW-Differenz = 3,17<br>[-5,29; 11,64]       | 0,459  |
| SF-36 soziale Funktionsfähigkeit, Veränderung seit Studienbeginn        | MW-Differenz = 5,32<br>[-1,13; 11,76]       | 0,105  | MW-Differenz = 3,47<br>[-5,49; 12,43]       | 0,444  |
| SF-36 Vitalität, Veränderung seit Studienbeginn                         | MW-Differenz = 5,07<br>[-0,48; 10,63]       | 0,073  | MW-Differenz = 4,70<br>[-2,69; 12,08]       | 0,210  |
| SF-36 MCS-Score, Veränderung seit Studienbeginn                         | MW-Differenz = 2,30<br>[-0,41; 5,01]        | 0,096  | MW-Differenz = 1,84<br>[-1,75; 5,43]        | 0,312  |
| SF-36 MCS-2,5-Punkte-Response, Woche 52                                 | RR = 1,21<br>[0,98; 1,49]                   | 0,080  | RR = 1,15<br>[0,87; 1,51]                   | 0,326  |
| SF-36 MCS-5-Punkte-Response, Woche 52                                   | RR = 1,39<br>[1,06; 1,83]                   | 0,018  | RR = 1,34<br>[0,93; 1,92]                   | 0,118  |
| SF-36 PCS-Score, Veränderung seit Studienbeginn                         | MW-Differenz = 0,55<br>[-1,60; 2,70]        | 0,612  | MW-Differenz = 0,85<br>[-2,09; 3,80]        | 0,567  |
| SF-36 PCS-2,5-Punkte-Response, Woche 52                                 | RR = 1,00<br>[0,85; 1,19]                   | 0,972  | RR = 1,05<br>[0,84; 1,31]                   | 0,694  |
| SF-36 PCS-5-Punkte-Response, Woche 52                                   | RR = 0,99<br>[0,79; 1,24]                   | 0,929  | RR = 1,12<br>[0,83; 1,51]                   | 0,470  |
| <b>UE – Gesamt</b>  |   |        |   |        |
| UE  | RR = 0,96<br>[0,80; 1,15]                   | 0,635  | RR = 0,96<br>[0,77; 1,20]                   | 0,719  |
| UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse                                | RR = 0,99<br>[0,82; 1,19]                   | 0,882  | RR = 1,03<br>[0,81; 1,30]                   | 0,812  |
| SUE   | RR = 0,92<br>[0,33; 2,53]                   | 0,869  | RR = 0,94<br>[0,29; 3,09]                   | 0,918  |
| SUE ohne krankheitsspezifische Ereignisse                               | RR = 1,07<br>[0,37; 3,08]                   | 0,898  | RR = 1,17<br>[0,33; 4,17]                   | 0,804  |
| Schwere UE  | RR = 1,38<br>[0,23; 8,08]                   | 0,723  | RR = 1,88<br>[0,17; 20,21]                  | 0,603  |
| Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse                        | RR = 1,38<br>[0,23; 8,08]                   | 0,723  | RR = 1,88<br>[0,17; 20,21]                  | 0,603  |
| Studienabbruch aufgrund von UE  | RR = 0,13<br>[0,01; 2,51]                   | 0,177  | RR = 0,13<br>[0,01; 2,55]                   | 0,181  |

| EXCEED-Studie<br>Endpunkt/Operationalisierung | Hauptanalyse                                |        | Sensitivitätsanalyse                        |        |
|---|---|--------|---|--------|
|   | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert |
| Behandlungsabbruch aufgrund von UE            | RR = 0,31<br>[0,03; 2,90]                   | 0,302  | RR = 0,13<br>[0,01; 2,55]                   | 0,181  |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>            |   |        |   |        |
| Candida-Infektionen                           | RR = 1,38<br>[0,23; 8,08]                   | 0,723  | RR = 1,88<br>[0,17; 20,21]                  | 0,603  |
| Leicht  | RR = 1,38<br>[0,23; 8,08]                   | 0,723  | RR = 1,88<br>[0,17; 20,21]                  | 0,603  |
| Mittel  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwer  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend                                 | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Kardio-, und zerebrovaskuläre Ereignisse      | RR = 0,46<br>[0,12; 1,79]                   | 0,262  | RR = 0,94<br>[0,14; 6,47]                   | 0,949  |
| Leicht  | RR = 0,46<br>[0,09; 2,45]                   | 0,363  | RR = 2,82<br>[0,12; 67,98]                  | 0,523  |
| Mittel  | RR = 0,13<br>[0,01; 2,51]                   | 0,177  | RR = 0,19<br>[0,01; 3,84]                   | 0,278  |
| Schwer  | RR = 2,76<br>[0,11; 66,91]                  | 0,533  | RR = 2,82<br>[0,12; 67,98]                  | 0,523  |
| Schwerwiegend                                 | RR = 0,46<br>[0,04; 4,99]                   | 0,522  | RR = 0,94<br>[0,06; 14,70]                  | 0,964  |
| Entzündliche Darmerkrankung                   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Leicht  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Mittel  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwer  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend                                 | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Infektionen durch opportunistische Erreger    | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Leicht  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Mittel  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwer  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend                                 | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Herpes-Virusinfektionen                       | RR = 0,92<br>[0,13; 6,40]                   | 0,931  | RR = 0,94<br>[0,06; 14,70]                  | 0,964  |
| Leicht  | RR = 0,92<br>[0,13; 6,40]                   | 0,931  | RR = 0,94<br>[0,06; 14,70]                  | 0,964  |
| Mittel  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwer  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend                                 | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Staphylokokken-Infektionen                    | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Leicht  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Mittel  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwer  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend                                 | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| MACE (MI, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Leicht  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |

| EXCEED-Studie<br>Endpunkt/Operationalisierung  | Hauptanalyse                                |        | Sensitivitätsanalyse                        |        |
|--|---|--------|---|--------|
|  | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert | Effektschätzer<br>[95%-KI]<br>(SEC vs. ADA) | p-Wert |
| Mittel   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwer   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Maligne oder unspezifische Tumore<br>(SMQ)   | RR = 0,92<br>[0,06; 14,49]                  | 0,952  | RR = 2,82<br>[0,12; 67,98]                  | 0,523  |
| Leicht   | RR = 0,31<br>[0,01; 7,43]                   | 0,467  | n.b.  | n.b.   |
| Mittel   | RR = 2,76<br>[0,11; 66,91]                  | 0,533  | RR = 2,82<br>[0,12; 67,98]                  | 0,523  |
| Schwer   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Maligne oder unspezifische Tumore<br>(SMQ exkl. BCC und SCC)   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Leicht   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Mittel   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwer   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Infektion der oberen Atemwege  | RR = 1,30<br>[0,90; 1,89]                   | 0,163  | RR = 1,36<br>[0,83; 2,22]                   | 0,223  |
| Leicht   | RR = 1,54<br>[1,02; 2,34]                   | 0,041  | RR = 1,50<br>[0,87; 2,59]                   | 0,142  |
| Mittel   | RR = 0,79<br>[0,27; 2,26]                   | 0,657  | RR = 0,94<br>[0,20; 4,48]                   | 0,937  |
| Schwer   | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| Schwerwiegend  | n.b.  | n.b.   | n.b.  | n.b.   |
| <b>UE nach SOC und PT und Schweregrad</b>  |   |        |   |        |
| UE gesamt des Schweregrads mittel  | RR = 0,60<br>[0,38; 0,95]                   | 0,028  | RR = 0,57<br>[0,32; 1,01]                   | 0,053  |
| Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen des Schweregrads<br>leicht (SOC)  | RR = 1,38<br>[1,01; 1,88]                   | 0,042  | RR = 1,47<br>[0,99; 2,18]                   | 0,054  |
| Nasopharyngitis (PT)   | RR = 1,91<br>[1,02; 3,60]                   | 0,045  | RR = 2,15<br>[0,95; 4,86]                   | 0,067  |
| Nasopharyngitis des Schweregrads<br>leicht (PT)  | RR = 2,55<br>[1,25; 5,20]                   | 0,010  | RR = 3,01<br>[1,17; 7,71]                   | 0,022  |
| <b>SUE nach SOC und PT und Schweregrad</b>   |   |        |   |        |
| SUE  | RR = 0,92<br>[0,33; 2,53]                   | 0,869  | RR = 0,94<br>[0,29; 3,09]                   | 0,918  |
| Leicht   | RR = 1,84<br>[0,17; 19,95]                  | 0,617  | RR = 2,82<br>[0,12; 67,98]                  | 0,523  |
| Mittel   | RR = 0,46<br>[0,12; 1,79]                   | 0,262  | RR = 0,47<br>[0,09; 2,47]                   | 0,373  |
| Schwer   | RR = 1,38<br>[0,23; 8,08]                   | 0,723  | RR = 1,88<br>[0,17; 20,21]                  | 0,603  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus; RR: relatives Risiko; MW-Differenz: Mittelwertdifferenz; ACR-Response: American College of Rheumatology Response, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; PASI: Psoriasis Area and |   |        |   |        |

| <b>EXCEED-Studie<br/>Endpunkt/Operationalisierung</b>  | <b>Hauptanalyse</b>                                  |               | <b>Sensitivitätsanalyse</b>                          |               |
|--|--|---------------|--|---------------|
|  | <b>Effektschätzer<br/>[95%-KI]<br/>(SEC vs. ADA)</b> | <b>p-Wert</b> | <b>Effektschätzer<br/>[95%-KI]<br/>(SEC vs. ADA)</b> | <b>p-Wert</b> |
| Severity Index; VAS: visuelle Analogskala; PatGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten; PhGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; DAPSA: Disease Activity in PsA; DAS28: Disease Activity Score 28; EULAR: European League Against Rheumatism; mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; MDA: Minimal Disease Activity; VLDA: Very Low Disease Activity; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short Form Health Survey 36; WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); PT: Preferred Term; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SCC: spinoszelluläre Karzinome ; BCC: Basalzellkarzinome; n.b.: nicht berechenbar<br>Quelle: Abschnitt 4.3.1.3 und Anhang 2 zu Modul 4B |  |               |  |               |

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>23</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>23</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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 × Subgruppenvariable erweitert. Ein p-Wert < 0,05 für den Interaktionsterm zeigt eine mögliche Effektmodifikation an. Für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden keine Subgruppenanalysen für die Schweregrade leicht und mittel durchgeführt, sondern nur für den Schweregrad schwer und unabhängig vom Schweregrad.

Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang 1 zu Modul 4B zu entnehmen. Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte (außer Mortalität) in den folgenden Subgruppen analysiert (siehe auch Tabelle 4-174).

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Krankheitsschwere (PASDAS < 5,4; PASDAS ≥ 5,4 gemäß Helliwell et al. (59))
- Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (Definition 2<sup>24</sup> in den USA) (ja; nein)
- Lymphozytenzahl zu Studienbeginn (≤ Median; > Median)
- Enthesitis zu Studienbeginn laut LEI (ja; nein)
- Gen-Variante HLA-DQA1\*05 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs111937633 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs11726476 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs10609046 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs8007401 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs7349145 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs539495622 / rs10555659<sup>25</sup> (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs10891185 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs12065362 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs11721988 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetische Variante rs7787032 (Träger; Nicht-Träger)
- Genetischer Varianten-Score (niedrig; hoch)

---

<sup>24</sup> Definition 2: BSA ≥ 10 % und PASI ≥ 12

<sup>25</sup> Beide Bezeichnungen repräsentieren dieselbe identische genetische Variante. rs10555659 ist eine veraltete Bezeichnung und rs539495622 die neue Bezeichnung.

Präspezifizierte Subgruppen, welche nicht analysiert wurden:

- Krankheitsschwere ( $PASDAS \leq 3,2$ ;  $3,2 < PASDAS < 5,4$ ;  $PASDAS \geq 5,4$  gemäß Helliwell et al. (59))
- Land / Region
- Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (Definition 1<sup>26</sup> gemäß EMA (29)) (ja; nein)
- Vorhandensein von Antikörpern gegen die Studienmedikation (nicht vorhanden; vorhanden)

Bei der Auswertung nach Krankheitsschwere wurden die unteren beiden Kategorien ( $PASDAS \leq 3,2$  und  $3,2 < PASDAS < 5,4$  gemäß Helliwell et al. (59)) in eine Gruppe zusammengefasst, um eine Gruppengröße  $\geq 10$  Patienten zu erreichen.

Die Subgruppenauswertungen nach Land / Region, nach Vorhandensein von Antikörpern gegen die Studienmedikation und nach mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Definition 1 gemäß EMA (29)) wurden nicht durchgeführt, da es für diese Faktoren Subgruppen mit weniger als 10 Patienten gab. Definition 1 gemäß EMA für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis entspricht dem Auswahlkriterium für die im Dossier analysierte Teilpopulation a1, somit muss die Gruppengröße für „nein“ per Definition null betragen. (Tabelle 4-175).

Für den Endpunkt Vorliegen einer Daktylitis konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da hier die Mindestanzahl an Ereignissen in keiner Subgruppe erreicht wurde.

Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkten ergaben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt. Die Aussagekraft der durchgeführten Subgruppenanalysen kann insbesondere in Subgruppen mit kleinen Fallzahlen in Verbindung mit einer geringen Zahl an Ereignissen zusätzlich limitiert sein.

---

<sup>26</sup> Definition 1: BSA > 10 % oder PASI  $\geq 10$

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>EXCEED                                  | Subgruppen |            |                   |  |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |               |                                    |      |
|---|------------|------------|-------------------|--|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------------|------|
|   | Alter      | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 1) | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQA1*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 | Land / Region | Antikörper gegen Studienmedikation |      |
| Gesamtmortalität                                    | n.d.       | n.d.       | n.d.              | n.d.   | n.d.   | n.d.                              | n.d.                         | n.d.                     | n.d.                           | n.d.                            | n.d.                           | n.d.                           | n.d.                          | n.d.                          | n.d.                        | n.d.                           | n.d.                           | n.d.                           | n.d.                          | n.d.          | n.d.                               |      |
| BSA – Veränderung seit Studienbeginn <sup>a</sup>   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| hsCRP – Veränderung seit Studienbeginn <sup>b</sup> | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| ESR – Veränderung seit Studienbeginn <sup>c</sup>   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| FACIT-Fatigue                                       | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| HAQ-DI  | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ●                        | ●                              | ●                               | ●                              | ●                              | ●                             | ●                             | ●                           | ●                              | ●                              | ●                              | ●                             | ●             | n.d.                               | n.d. |
| LDI – Veränderung seit Studienbeginn                | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| Dactylitis Count – Veränderung seit Studienbeginn   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| Vorliegen einer Daktylitis                          | n.d.       | n.d.       | n.d.              | n.d.   | n.d.   | n.d.                              | n.d.                         | n.d.                     | n.d.                           | n.d.                            | n.d.                           | n.d.                           | n.d.                          | n.d.                          | n.d.                        | n.d.                           | n.d.                           | n.d.                           | n.d.                          | n.d.          | n.d.                               | n.d. |
| LEI   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| PASI  | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |
| Schmerz VAS – Veränderung seit Studienbeginn        | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | ○             | n.d.                               | n.d. |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED                                  | Subgruppen |            |                   |  |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |               |                                    |
|---|------------|------------|-------------------|--|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------------|
|   | Alter      | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 1) | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 | Land / Region | Antikörper gegen Studienmedikation |
| PatGA VAS – Veränderung seit Studienbeginn          | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| PatGA PASDAS VAS – Veränderung seit Studienbeginn   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| PhGA VAS – Veränderung seit Studienbeginn           | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| SPARCC-Enthesitis-Index                             | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| ACR-Response  | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ●                        | ●                              | ●                               | ●                              | ●                              | ●                             | ●                             | ●                           | ●                              | ●                              | ●                              | ●                             | n.d.          | n.d.                               |
| DAPSA-Index   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| DAS28 / EULAR-Response                              | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| mCPDAI  | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| MDA / VLDLA   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| PASDAS  | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| PsARC-Response                                      | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED   | Subgruppen |            |                   |  |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |               |                                    |
|--|------------|------------|-------------------|--|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------------|
|  | Alter      | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 1) | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQA1*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 | Land / Region | Antikörper gegen Studienmedikation |
| WPAI-GH – Absentismus– Veränderung seit Studienbeginn                  | n.d.       | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| WPAI-GH – Präsentismus– Veränderung seit Studienbeginn                 | n.d.       | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus– Veränderung seit Studienbeginn | n.d.       | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| WPAI-GH –Aktivitätsbeeinträchtigung– Veränderung seit Studienbeginn    | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| DLQI   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| EQ-5D-5L VAS-Score   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| SF-36  | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ○                        | ○                              | ○                               | ○                              | ○                              | ○                             | ○                             | ○                           | ○                              | ○                              | ○                              | ○                             | n.d.          | n.d.                               |
| Sicherheit und Verträglichkeit   | ●          | ●          | ○                 | n.d.   | ●  | ●                                 | ●                            | ●                        | ●                              | ●                               | ●                              | ●                              | ●                             | ●                             | ●                           | ●                              | ●                              | ●                              | ●                             | n.d.          | n.d.                               |

ACR-Response: American College of Rheumatology-Response, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; VAS: visuelle Analogskala; PatGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten; PhGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; DAPSA: Disease Activity in PsA; DAS28: Disease Activity Score 28; EULAR: European League Against Rheumatism; mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; MDA /VLDA: Minimal/Very Low Disease Activity; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short Form Health Survey 36; WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Subgruppenanalysen, welche in dieser Tabelle als n.d. markiert sind waren zwar präspezifiziert, wurden jedoch aufgrund der zu kleinen Gruppengrößen nicht durchgeführt und im Tabellenband in Anhang 1 zu Modul 4B entsprechend gekennzeichnet. In dieser Tabelle sind alle Subgruppenanalysen als „a priori geplant“ markiert, welche im statistischen Analyseplan präspezifiziert waren. Zusätzlich wurden diese Subgruppenanalysen für alle Endpunkte als präspezifiziert angenommen.

a: Die Ergebnisse zum Endpunkt BSA werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da im PASI die von Psoriasis befallene Körperoberfläche bereits in stärkerer Differenzierung enthalten ist.

b: Die Ergebnisse zum Endpunkt hsCRP werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.

c: Die Ergebnisse zum Endpunkt ESR werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.

Tabelle 4-175: Subgruppengrößen

| Subgruppenfaktor  | Subgruppe              | Behandlungsgruppen |                |                   |
|---|------------------------|--------------------|----------------|-------------------|
|   |                        | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Alter</b>  | < 65 Jahre             | 103                | 94             | 197               |
|   | >= 65 Jahre            | 7                  | 7              | 14                |
| <b>Geschlecht</b>   | Männlich               | 66                 | 57             | 123               |
|   | Weiblich               | 44                 | 44             | 88                |
| <b>Krankheitsschwere</b>  | PASDAS <= 3,2          | 0                  | 0              | 0                 |
|   | 3,2 < PASDAS < 5,4     | 24                 | 21             | 45                |
|   | PASDAS >= 5,4          | 86                 | 80             | 166               |
| <b>Krankheitsschwere</b>  | PASDAS < 5,4           | 24                 | 21             | 45                |
|   | PASDAS >= 5,4          | 86                 | 80             | 166               |
| <b>Region</b>   | Amerika                | 0                  | 5              | 5                 |
|   | Asien                  | 4                  | 8              | 12                |
|   | Australien             | 1                  | 3              | 4                 |
|   | Europa                 | 105                | 85             | 190               |
| <b>Mittelschwere bis schwere Psoriasis<br/>(Definition 1)<sup>a</sup></b> | Nein                   | 0                  | 0              | 0                 |
|   | Ja                     | 110                | 101            | 211               |
| <b>Mittelschwere bis schwere Psoriasis<br/>(Definition 2)<sup>b</sup></b> | Nein                   | 42                 | 51             | 93                |
|   | Ja                     | 68                 | 50             | 118               |
| <b>Lymphozytenanzahl bei<br/>Studienbeginn</b>                            | <= Median <sup>c</sup> | 72                 | 49             | 121               |
|   | > Median <sup>c</sup>  | 38                 | 52             | 90                |
| <b>Enthesitis bei Studienbeginn laut<br/>LEI</b>                          | Nein                   | 51                 | 32             | 83                |
|   | Ja                     | 59                 | 69             | 128               |
| <b>Gen-Variante HLA-DQA1*05</b>   | Nicht-Träger           | 51                 | 41             | 92                |
|   | Träger                 | 34                 | 26             | 60                |
|   | Fehlender Wert         | 25                 | 34             | 59                |
| <b>Genetische Variante rs10555659</b>                                     | Nicht-Träger           | 45                 | 27             | 72                |
|   | Träger                 | 38                 | 30             | 68                |
|   | Fehlender Wert         | 27                 | 44             | 71                |
| <b>Genetische Variante rs111937633</b>                                    | Nicht-Träger           | 30                 | 33             | 63                |
|   | Träger                 | 51                 | 34             | 85                |
|   | Fehlender Wert         | 29                 | 34             | 63                |
| <b>Genetische Variante rs11726476</b>                                     | Nicht-Träger           | 43                 | 43             | 86                |
|   | Träger                 | 42                 | 24             | 66                |
|   | Fehlender Wert         | 25                 | 34             | 59                |

| Subgruppenfaktor   | Subgruppe       | Behandlungsgruppen |                |                   |
|--|-----------------|--------------------|----------------|-------------------|
|  |                 | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Gesamt<br>(N=211) |
| <b>Genetische Variante rs10609046</b>  | Nicht-Träger    | 62                 | 47             | 109               |
|  | Träger          | 20                 | 18             | 38                |
|  | Fehlender Wert  | 28                 | 36             | 64                |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b>   | Nicht-Träger    | 63                 | 51             | 114               |
|  | Träger          | 19                 | 12             | 31                |
|  | Fehlender Wert  | 28                 | 38             | 66                |
| <b>Genetische Variante rs7349145</b>   | Nicht-Träger    | 71                 | 53             | 124               |
|  | Träger          | 13                 | 10             | 23                |
|  | Fehlender Wert  | 26                 | 38             | 64                |
| <b>Genetischer Varianten-Score<sup>d</sup></b>   | Niedriger Score | 22                 | 26             | 48                |
|  | Hoher Score     | 63                 | 41             | 104               |
|  | Fehlender Wert  | 25                 | 34             | 59                |
| <b>Genetische Variante rs10891185</b>  | Nicht-Träger    | 51                 | 35             | 86                |
|  | Träger          | 34                 | 32             | 66                |
|  | Fehlender Wert  | 25                 | 34             | 59                |
| <b>Genetische Variante rs12065362</b>  | Nicht-Träger    | 30                 | 31             | 61                |
|  | Träger          | 55                 | 36             | 91                |
|  | Fehlender Wert  | 25                 | 34             | 59                |
| <b>Genetische Variante rs11721988</b>  | Nicht-Träger    | 43                 | 43             | 86                |
|  | Träger          | 42                 | 24             | 66                |
|  | Fehlender Wert  | 25                 | 34             | 59                |
| <b>Genetische Variante rs7787032</b>   | Nicht-Träger    | 65                 | 49             | 114               |
|  | Träger          | 18                 | 18             | 36                |
|  | Fehlender Wert  | 27                 | 34             | 61                |
| <b>Vorhandensein von Antikörpern gegen die Studienmedikation</b>   | Nicht vorhanden | 109                | 92             | 201               |
|  | Vorhanden       | 0                  | 4              | 4                 |
|  | Fehlender Wert  | 1                  | 5              | 6                 |
| <p>SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; LEI: Leeds Enthesitis Index</p> <p>a: Definition 1 = BSA &gt; 10% oder PASI ≥ 10</p> <p>b: Definition 2 = BSA ≥ 10 % und PASI ≥ 12</p> <p>c: Median = 1,8 * 10<sup>9</sup> /L</p> <p>d: Niedriger Score: Allel Count &lt; 2; hoher Score: Allel Count ≥ 2</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit für die Subgruppen-Analyse wird für alle Subgruppen-Faktoren dargestellt mit mindestens 10 Studienteilnehmern in jeder Subgruppe.</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 1.7</p> |                 |                    |                |                   |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-176 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die EXCEED-Studie

| Endpunkt<br>EXCEED                                   | Subgruppen                             |              |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
|--|--|--------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|  | Alter                                  | Geschlecht   | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQA1*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 |
|  | Interaktionstest (p-Wert) <sup>a</sup> |              |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
| BSA – Veränderung seit Studienbeginn <sup>b</sup>    | 0,078                                  | 0,566        | 0,568             | <b>0,034</b>                                 | 0,772                             | 0,856                        | 0,866                    | 0,697                          | 0,609                           | 0,677                          | 0,398                          | 0,243                         | 0,830                         | 0,242                       | 0,538                          | 0,694                          | 0,677                          | 0,523                         |
| hsCRP – Veränderung seit Studienbeginn <sup>c</sup>  | 0,087                                  | <b>0,027</b> | 0,199             | 0,623  | 0,070                             | 0,547                        | 0,974                    | 0,223                          | 0,778                           | 0,827                          | 0,176                          | 0,869                         | 0,790                         | 0,347                       | 0,149                          | 0,836                          | 0,827                          | 0,681                         |
| ESR – Veränderung seit Studienbeginn <sup>d</sup>    | 0,240                                  | 0,530        | 0,227             | 0,659  | 0,187                             | 0,883                        | 0,522                    | 0,599                          | 0,069                           | 0,135                          | 0,195                          | 0,439                         | 0,346                         | 0,099                       | 0,854                          | 0,228                          | 0,135                          | 0,067                         |
| FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit Studienbeginn | 0,257                                  | 0,731        | 0,807             | 0,633  | 0,145                             | 0,343                        | 0,561                    | 0,771                          | 0,965                           | 0,875                          | 0,746                          | <b>0,030</b>                  | 0,912                         | 0,875                       | 0,897                          | 0,978                          | 0,875                          | 0,569                         |
| FACIT-Fatigue – 4-Punkte-Response                    | 0,530                                  | 0,535        | 0,469             | 0,147  | 0,210                             | 0,379                        | 0,765                    | 0,731                          | 0,718                           | 0,170                          | 0,887                          | 0,852                         | 0,080                         | 0,567                       | 0,914                          | 0,536                          | 0,170                          | 0,916                         |
| HAQ-DI – Veränderung seit Studienbeginn              | 0,207                                  | 0,239        | 0,951             | 0,398  | 0,082                             | 0,636                        | 0,746                    | 0,827                          | 0,521                           | 0,753                          | 0,395                          | 0,240                         | 0,823                         | 0,544                       | 0,964                          | 0,856                          | 0,753                          | 0,594                         |
| HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ )            | 0,303                                  | 0,849        | <b>0,003</b>      | 0,742  | 0,558                             | 0,624                        | 0,473                    | 0,658                          | 0,445                           | 0,802                          | <b>0,037</b>                   | 0,161                         | 0,317                         | 0,860                       | 0,483                          | 0,741                          | 0,802                          | 0,102                         |
| LDI – Veränderung seit Studienbeginn                 | 0,902                                  | 0,925        | 0,595             | 0,540  | 0,683                             | 0,719                        | 0,575                    | 0,415                          | 0,136                           | 0,298                          | 0,073                          | 0,640                         | 0,592                         | <b>0,028</b>                | 0,686                          | 0,140                          | 0,298                          | 0,065                         |
| Dactylitis Count – Veränderung seit Studienbeginn    | <b>0,002</b>                           | 0,746        | 0,948             | 0,513  | 0,113                             | 0,447                        | 0,743                    | 0,118                          | 0,706                           | 0,815                          | 0,372                          | 0,686                         | 0,704                         | 0,562                       | 0,216                          | 0,589                          | 0,815                          | 0,320                         |
| LEI – Veränderung seit Studienbeginn                 | 0,440                                  | 0,641        | 0,810             | 0,490  | 0,711                             | 0,539                        | 0,928                    | 0,278                          | 0,581                           | 0,308                          | 0,884                          | 0,204                         | 0,367                         | 0,508                       | 0,462                          | 0,442                          | 0,308                          | 0,716                         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED                                | Subgruppen                             |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
|---|--|------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|   | Alter                                  | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 |
|   | Interaktionstest (p-Wert) <sup>a</sup> |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
| Vorliegen einer Enthesitis                        | n.b.                                   | 0,603      | 0,118             | 0,653  | 0,888                             | 0,772                        | 0,230                    | 0,884                          | 0,625                           | 0,720                          | 0,366                          | 0,352                         | 0,386                         | 0,962                       | 0,765                          | 0,481                          | 0,720                          | 0,480                         |
| PASI – Veränderung seit Studienbeginn             | 0,051                                  | 0,530      | 0,762             | 0,091  | 0,977                             | 0,802                        | 0,357                    | 0,620                          | 0,873                           | 0,444                          | 0,979                          | 0,071                         | 0,858                         | 0,798                       | 0,462                          | 0,941                          | 0,444                          | 0,868                         |
| PASI75-Response                                   | n.b.                                   | 0,560      | 0,722             | 0,710  | 0,529                             | 0,832                        | 0,205                    | 0,285                          | 0,789                           | 0,987                          | n.b.                           | 0,334                         | 0,914                         | 0,421                       | 0,290                          | 0,469                          | 0,987                          | n.b.                          |
| PASI90-Response                                   | <b>0,034</b>                           | 0,874      | 0,091             | 0,566  | 0,961                             | 0,194                        | 0,383                    | 0,849                          | 0,805                           | 0,315                          | 0,252                          | 0,949                         | 0,796                         | 0,355                       | 0,474                          | 0,391                          | 0,315                          | 0,313                         |
| PASI100-Response                                  | <b>0,007</b>                           | 0,358      | 0,825             | 0,236  | 0,713                             | <b>0,039</b>                 | 0,317                    | 0,403                          | 0,863                           | 0,775                          | 0,116                          | 0,223                         | 0,830                         | 0,399                       | 0,392                          | 0,582                          | 0,775                          | 0,127                         |
| PASI ≤3   | n.b.                                   | 0,774      | 0,777             | 0,604  | 0,328                             | 0,549                        | 0,220                    | 0,678                          | 0,837                           | <b>0,043</b>                   | n.b.                           | 0,922                         | 0,613                         | 0,388                       | 0,987                          | 0,462                          | <b>0,043</b>                   | n.b.                          |
| Schmerz VAS – Veränderung seit Studienbeginn      | 0,576                                  | 0,776      | 0,983             | 0,703  | 0,868                             | 0,657                        | 0,354                    | 0,267                          | 0,442                           | 0,731                          | 0,097                          | 0,788                         | 0,892                         | 0,497                       | 0,543                          | 0,287                          | 0,731                          | 0,068                         |
| PatGA VAS – Veränderung seit Studienbeginn        | 0,785                                  | 0,760      | 0,500             | 0,388  | 0,351                             | 0,771                        | 0,953                    | 0,103                          | 0,291                           | 0,732                          | 0,704                          | 0,359                         | 0,535                         | 0,634                       | 0,211                          | 0,148                          | 0,732                          | 0,622                         |
| PatGA PASDAS VAS – Veränderung seit Studienbeginn | 0,469                                  | 0,783      | 0,276             | 0,362  | 0,314                             | 0,448                        | 0,750                    | 0,105                          | 0,147                           | 0,355                          | 0,696                          | 0,528                         | 0,783                         | 0,518                       | 0,204                          | 0,062                          | 0,355                          | 0,597                         |
| PhGA VAS – Veränderung seit Studienbeginn         | 0,597                                  | 0,573      | 0,517             | 0,710  | 0,597                             | 0,690                        | 0,962                    | 0,321                          | 0,480                           | 0,887                          | 0,866                          | 0,345                         | 0,726                         | 0,914                       | 0,582                          | 0,486                          | 0,887                          | 0,625                         |
| SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn            | 0,204                                  | 0,842      | 0,465             | 0,737  | 0,260                             | 0,618                        | 0,910                    | 0,465                          | 0,938                           | <b>0,036</b>                   | 0,444                          | 0,460                         | 0,861                         | 0,616                       | 0,190                          | 0,777                          | <b>0,036</b>                   | 0,358                         |
| SJC66 – Veränderung seit Studienbeginn            | 0,536                                  | 0,700      | 0,209             | 0,780  | 0,678                             | 0,377                        | 0,745                    | 0,934                          | 0,397                           | 0,114                          | 0,215                          | 0,244                         | 0,844                         | 0,424                       | 0,558                          | 0,219                          | 0,114                          | 0,215                         |
| SJC76 – Veränderung seit Studienbeginn            | 0,559                                  | 0,578      | 0,292             | 0,632  | 0,829                             | 0,487                        | 0,849                    | 0,958                          | 0,379                           | 0,115                          | 0,298                          | 0,130                         | 0,970                         | 0,477                       | 0,603                          | 0,227                          | 0,115                          | 0,318                         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED                                       | Subgruppen |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
|--|------------|------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|  | Alter      | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 |
| Interaktionstest (p-Wert) <sup>a</sup>                   |            |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
| SPARCC-Enthesitis-Index – Veränderung seit Studienbeginn | 0,925      | 0,355      | 0,698             | 0,356  | 0,691                             | 0,459                        | 0,695                    | 0,363                          | 0,535                           | 0,467                          | 0,684                          | 0,203                         | 0,679                         | 0,602                       | 0,899                          | 0,582                          | 0,467                          | 0,265                         |
| SPARCC - Abwesenheit von Enthesitis                      | 0,924      | 0,961      | 0,516             | 0,622  | 0,552                             | 0,589                        | 0,498                    | 0,329                          | 0,174                           | 0,852                          | 0,846                          | 0,632                         | 0,371                         | 0,307                       | 0,298                          | 0,224                          | 0,852                          | 0,908                         |
| TJC28 – Veränderung seit Studienbeginn                   | 0,537      | 0,937      | 0,349             | 0,753  | 1,000                             | 0,702                        | 0,865                    | 0,818                          | 0,391                           | 0,149                          | 0,203                          | 0,172                         | 0,823                         | 0,919                       | 0,989                          | 0,493                          | 0,149                          | 0,227                         |
| TJC68 – Veränderung seit Studienbeginn                   | 0,563      | 0,938      | 0,764             | 0,552  | 0,973                             | 0,458                        | 0,920                    | 0,304                          | 0,594                           | 0,407                          | 0,113                          | 0,063                         | 0,913                         | 0,551                       | 0,643                          | 0,752                          | 0,407                          | 0,276                         |
| TJC78 – Veränderung seit Studienbeginn                   | 0,626      | 0,971      | 0,828             | 0,477  | 0,820                             | 0,492                        | 0,960                    | 0,335                          | 0,633                           | 0,372                          | 0,166                          | 0,051                         | 0,950                         | 0,614                       | 0,614                          | 0,769                          | 0,372                          | 0,429                         |
| ACR20-Response   | 0,915      | 0,986      | 0,480             | 0,332  | 0,729                             | 0,574                        | 0,930                    | 0,300                          | 0,372                           | 0,867                          | 0,317                          | 0,818                         | 0,698                         | 0,861                       | 0,793                          | 0,453                          | 0,867                          | 0,198                         |
| ACR50- Response  | 0,826      | 0,565      | 0,249             | 0,823  | 0,110                             | 0,579                        | 0,543                    | 0,959                          | 0,422                           | 0,923                          | 0,185                          | 0,612                         | 0,984                         | 0,903                       | 0,753                          | 0,446                          | 0,923                          | 0,116                         |
| ACR70- Response  | 0,625      | 0,344      | 0,421             | 0,128  | 0,215                             | 0,542                        | 0,995                    | 0,959                          | 0,311                           | 0,623                          | <b>0,041</b>                   | 0,166                         | 0,234                         | 0,793                       | 0,918                          | 0,459                          | 0,623                          | <b>0,027</b>                  |
| DAPSA-Index – Veränderung seit Studienbeginn             | 0,833      | 0,887      | 0,735             | 0,965  | 0,637                             | 0,342                        | 0,845                    | 0,267                          | 0,680                           | 0,293                          | 0,100                          | 0,102                         | 0,921                         | 0,587                       | 0,558                          | 0,749                          | 0,293                          | 0,138                         |
| DAPSA – geringe Krankheitsaktivität                      | 0,973      | 0,528      | 0,474             | 0,350  | 0,923                             | 0,678                        | 0,335                    | 0,769                          | 0,614                           | 0,160                          | 0,584                          | 0,183                         | 0,911                         | 0,836                       | 0,987                          | 0,788                          | 0,160                          | 0,591                         |
| DAPSA – Remission  | 0,475      | 0,244      | 0,607             | 0,106  | 0,687                             | 0,387                        | 0,694                    | 0,729                          | 0,643                           | 0,279                          | 0,178                          | 0,126                         | 0,471                         | 0,399                       | 0,986                          | 0,506                          | 0,279                          | 0,130                         |
| DAS28 – Veränderung seit Studienbeginn                   | 0,927      | 0,382      | 0,609             | 0,987  | 0,507                             | 0,926                        | 0,764                    | 0,396                          | 0,247                           | 0,081                          | 0,584                          | 0,122                         | 0,748                         | 0,911                       | 0,707                          | 0,288                          | 0,081                          | 0,334                         |
| EULAR – geringe Krankheitsaktivität                      | 0,361      | 0,563      | 0,714             | 0,510  | 0,724                             | 0,563                        | 0,912                    | 0,881                          | 0,535                           | 0,295                          | 0,679                          | 0,293                         | 0,646                         | 0,425                       | 0,871                          | 0,707                          | 0,295                          | 0,523                         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED                                    | Subgruppen |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
|---|------------|------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|   | Alter      | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 |
| Interaktionstest (p-Wert) <sup>a</sup>                |            |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
| EULAR – Remission                                     | 0,285      | 0,538      | 0,920             | 0,562  | 0,553                             | 0,695                        | 0,841                    | 0,777                          | 0,084                           | 0,153                          | 0,670                          | 0,056                         | 0,697                         | 0,755                       | 0,900                          | 0,143                          | 0,153                          | 0,748                         |
| EULAR – moderate bis gute Response                    | n.b.       | 0,574      | 0,451             | 0,538  | 0,540                             | 0,703                        | 0,321                    | 0,493                          | 0,265                           | n.b.                           | n.b.                           | 0,636                         | n.b.                          | 0,965                       | 0,479                          | 0,229                          | n.b.                           | n.b.                          |
| mCPDAI – Veränderung seit Studienbeginn               | 0,994      | 0,561      | 0,694             | 0,451  | 0,074                             | 0,486                        | 0,632                    | 0,940                          | 0,466                           | 0,710                          | 0,910                          | 0,177                         | 0,715                         | 0,600                       | 0,780                          | 0,325                          | 0,710                          | 0,865                         |
| mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität                  | n.b.       | 0,841      | 0,482             | 0,104  | 0,635                             | 0,555                        | 0,615                    | 0,955                          | 0,892                           | 0,145                          | 0,705                          | 0,481                         | n.b.                          | 0,422                       | 0,975                          | 0,942                          | 0,145                          | 0,584                         |
| MDA   | 0,784      | 0,342      | 0,596             | 0,271  | 0,963                             | 0,856                        | 0,826                    | 0,693                          | 0,479                           | 0,811                          | 0,328                          | 0,660                         | 0,927                         | 0,185                       | 0,887                          | 0,279                          | 0,811                          | 0,301                         |
| VLDA  | 0,466      | 0,572      | 0,644             | 0,550  | 0,823                             | 0,601                        | 0,497                    | 0,639                          | 0,067                           | 0,390                          | 0,591                          | 0,909                         | 0,913                         | 0,212                       | 0,935                          | 0,076                          | 0,390                          | 0,394                         |
| PASDAS – Veränderung seit Studienbeginn               | 0,747      | 0,450      | 0,391             | 0,950  | 0,503                             | 0,471                        | 0,690                    | 0,129                          | 0,307                           | 0,891                          | 0,792                          | 0,368                         | 0,856                         | 0,905                       | 0,292                          | 0,267                          | 0,891                          | 0,768                         |
| PASDAS – gute Response                                | 0,823      | 0,915      | 0,859             | 0,319  | 0,598                             | 0,969                        | 0,806                    | 0,584                          | 0,704                           | 0,844                          | 0,812                          | 0,562                         | 0,289                         | 0,542                       | 0,904                          | 0,667                          | 0,844                          | 0,812                         |
| PASDAS – moderate bis gute Response                   | n.b.       | 0,441      | 0,195             | 0,724  | 0,354                             | 0,566                        | 0,139                    | 0,444                          | 0,488                           | 0,928                          | n.b.                           | 0,481                         | n.b.                          | n.b.                        | 0,378                          | 0,573                          | 0,928                          | 0,935                         |
| PsARC-Response  | n.b.       | 0,226      | n.b.              | 0,896  | n.b.                              | n.b.                         | 0,627                    | 0,598                          | 0,423                           | 0,607                          | n.b.                           | 0,613                         | n.b.                          | 0,951                       | 0,482                          | 0,576                          | 0,607                          | 0,798                         |
| WPAI-GH – Absentismus-Veränderung seit Studienbeginn  | n.d.       | 0,464      | 0,297             | 0,639  | 0,520                             | 0,640                        | 0,494                    | 0,851                          | 0,719                           | 0,305                          | 0,499                          | 0,982                         | 0,387                         | 0,344                       | 0,680                          | 0,710                          | 0,305                          | 0,724                         |
| WPAI-GH – Präsentismus-Veränderung seit Studienbeginn | n.d.       | 0,744      | 0,813             | 0,987  | 0,921                             | 0,515                        | 0,451                    | 0,686                          | 0,762                           | 0,819                          | 0,111                          | 0,296                         | 0,428                         | 0,736                       | 0,620                          | 0,733                          | 0,819                          | 0,075                         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED   | Subgruppen                             |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
|--|--|------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|  | Alter                                  | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 |
|  | Interaktionstest (p-Wert) <sup>a</sup> |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
| WPAI-GH – Absentismus und Präsentismus– Veränderung seit Studienbeginn   | n.d.                                   | 0,970      | 0,829             | 0,661  | 0,743                             | 0,599                        | 0,397                    | 0,451                          | 0,482                           | 0,842                          | 0,110                          | 0,316                         | 0,912                         | 0,992                       | 0,591                          | 0,472                          | 0,842                          | 0,073                         |
| WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung– Veränderung seit Studienbeginn     | 0,652                                  | 0,967      | 0,274             | 0,631  | 0,831                             | 0,666                        | 0,331                    | 0,697                          | 0,451                           | 0,444                          | 0,411                          | <b>0,048</b>                  | 0,818                         | 0,681                       | 0,837                          | 0,398                          | 0,444                          | 0,570                         |
| DLQI – Veränderung seit Studienbeginn                                    | 0,487                                  | 0,415      | 0,456             | 0,305  | 0,728                             | 0,310                        | 0,880                    | 0,404                          | 0,495                           | 0,746                          | 0,832                          | 0,683                         | 0,318                         | 0,219                       | 0,494                          | 0,375                          | 0,746                          | 0,680                         |
| DLQI-0/1-Response  | 0,758                                  | 0,864      | 0,972             | 0,783  | 0,698                             | 0,258                        | 0,107                    | 0,810                          | 0,875                           | 0,158                          | 0,880                          | 0,534                         | 0,518                         | 0,671                       | 0,726                          | 0,752                          | 0,158                          | 0,964                         |
| EQ-5D-5L VAS-Score – Veränderung seit Studienbeginn                      | 0,914                                  | 0,554      | 0,356             | 0,879  | 0,382                             | 0,756                        | 0,622                    | 0,295                          | 0,333                           | 0,833                          | 0,627                          | 0,585                         | 0,575                         | 0,564                       | 0,762                          | 0,361                          | 0,833                          | 0,316                         |
| SF-36 körperliche Schmerzen – Veränderung seit Studienbeginn             | 0,992                                  | 0,984      | 0,814             | 0,232  | 0,247                             | 0,739                        | 0,357                    | 0,371                          | 0,279                           | 0,613                          | 0,147                          | 0,701                         | 0,321                         | 0,898                       | 0,910                          | 0,273                          | 0,613                          | <b>0,048</b>                  |
| SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung – Veränderung seit Studienbeginn | 0,306                                  | 0,659      | 0,458             | 0,230  | 0,274                             | 0,858                        | 0,851                    | 0,649                          | 0,873                           | 0,405                          | 0,983                          | 0,763                         | 0,442                         | 0,948                       | 0,422                          | 0,731                          | 0,405                          | 0,915                         |
| SF-36 mentale Gesundheit – Veränderung seit Studienbeginn                | 0,544                                  | 0,677      | 0,837             | 0,735  | 0,648                             | 0,639                        | 0,537                    | 0,391                          | 0,440                           | 0,996                          | 0,294                          | 0,061                         | 0,801                         | 0,802                       | 0,251                          | 0,412                          | 0,996                          | 0,510                         |
| SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn    | 0,969                                  | 0,604      | 0,800             | 0,366  | 0,081                             | 0,385                        | 0,740                    | 0,527                          | 0,609                           | 0,436                          | 0,438                          | 0,617                         | 0,140                         | 0,947                       | 0,762                          | 0,460                          | 0,436                          | 0,431                         |
| SF-36 emotionale Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn         | 0,561                                  | 0,845      | 0,799             | 0,969  | 0,714                             | 0,181                        | 0,667                    | 0,519                          | 0,745                           | 0,938                          | 0,228                          | <b>0,025</b>                  | 0,968                         | 0,839                       | 0,507                          | 0,778                          | 0,938                          | 0,548                         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED  | Subgruppen |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
|---|------------|------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|   | Alter      | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 |
| Interaktionstest (p-Wert) <sup>a</sup>                            |            |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
| SF-36 körperliche Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn | 0,423      | 0,542      | 0,354             | 0,736  | 0,275                             | 0,856                        | 0,658                    | 0,718                          | 0,760                           | 0,806                          | 0,329                          | 0,328                         | 0,462                         | 0,588                       | 0,822                          | 0,559                          | 0,806                          | 0,296                         |
| SF-36 soziale Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn | 0,813      | 0,125      | 0,786             | 0,549  | 0,928                             | <b>0,033</b>                 | 0,941                    | 0,323                          | 0,302                           | 0,509                          | 0,274                          | 0,054                         | 0,470                         | 0,694                       | 0,509                          | 0,224                          | 0,509                          | 0,338                         |
| SF-36 Vitalität – Veränderung seit Studienbeginn                  | 0,620      | 0,237      | 0,578             | 0,980  | 0,317                             | 0,714                        | 0,962                    | 0,937                          | 0,754                           | 0,742                          | 0,435                          | <b>0,022</b>                  | 0,672                         | 0,952                       | 0,426                          | 0,752                          | 0,742                          | 0,715                         |
| SF-36 MCS – Veränderung seit Studienbeginn                        | 0,685      | 0,385      | 0,860             | 0,977  | 0,891                             | 0,265                        | 0,918                    | 0,436                          | 0,587                           | 0,751                          | 0,306                          | <b>0,018</b>                  | 0,767                         | 0,834                       | 0,315                          | 0,648                          | 0,751                          | 0,648                         |
| SF-36 MCS – 2,5-Punkte-Response                                   | 0,304      | 0,759      | 0,993             | 0,192  | 0,520                             | 0,743                        | 0,722                    | 0,614                          | 0,848                           | 0,997                          | 0,647                          | 0,463                         | 0,410                         | 0,781                       | 0,887                          | 0,839                          | 0,997                          | 0,546                         |
| SF-36 MCS – 5-Punkte-Response                                     | 0,083      | 0,434      | 0,700             | 0,136  | 0,347                             | 0,638                        | 0,988                    | 0,457                          | 0,824                           | 0,965                          | 0,784                          | 0,344                         | 0,867                         | 0,890                       | 0,630                          | 0,995                          | 0,965                          | 0,865                         |
| SF-36 PCS – Veränderung seit Studienbeginn                        | 0,875      | 0,920      | 0,852             | 0,291  | 0,081                             | 0,935                        | 0,547                    | 0,464                          | 0,509                           | 0,436                          | 0,487                          | 0,870                         | 0,083                         | 0,986                       | 0,947                          | 0,331                          | 0,436                          | 0,302                         |
| SF-36 PCS – 2,5-Punkte-Response                                   | 0,977      | 0,411      | 0,320             | 0,428  | 0,734                             | 0,565                        | 0,779                    | 0,673                          | 0,516                           | 0,533                          | n.b.                           | 0,633                         | <b>0,041</b>                  | 0,884                       | 0,911                          | 0,424                          | 0,533                          | 0,303                         |
| SF-36 PCS – 5-Punkte-Response                                     | 0,931      | 0,771      | 0,364             | 0,896  | 0,168                             | 0,435                        | 0,824                    | 0,816                          | 0,389                           | 0,845                          | 0,192                          | 0,499                         | <b>0,043</b>                  | 0,617                       | 0,565                          | 0,434                          | 0,845                          | 0,225                         |
| UE  | 0,903      | 0,504      | 0,231             | 0,926  | 0,302                             | 0,467                        | 0,628                    | 0,736                          | <b>0,029</b>                    | 0,695                          | 0,442                          | <b>0,033</b>                  | 0,391                         | <b>0,030</b>                | 0,588                          | <b>0,032</b>                   | 0,695                          | 0,510                         |
| SUE   | 0,953      | 0,102      | 0,600             | n.b.   | 0,947                             | 0,597                        | 0,192                    | 0,305                          | n.b.                            | 0,445                          | 0,653                          | n.b.                          | 0,731                         | 0,702                       | 0,806                          | n.b.                           | 0,445                          | n.b.                          |
| Schwere UE  | n.b.       | n.b.       | 0,684             | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Studienabbruch aufgrund von UE                                    | n.b.       | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED  | Subgruppen                             |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
|---|--|------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|   | Alter                                  | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 | Genetische Variante rs7787032 |
|   | Interaktionstest (p-Wert) <sup>a</sup> |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |                               |
| Behandlungsabbruch aufgrund von UE                        | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Nasopharyngitis   | 0,483                                  | 0,343      | 0,085             | 0,389  | 0,143                             | 0,993                        | 0,344                    | 0,380                          | 0,900                           | 0,064                          | 0,864                          | 0,252                         | 0,613                         | 0,670                       | 0,318                          | 0,751                          | 0,064                          | 0,815                         |
| Candida-Infektionen                                       | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | 0,448                             | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | 0,776                          | 0,933                          | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | 0,776                          | 0,888                         |
| Kardio-, und zerebrovaskuläre Ereignisse                  | 0,552                                  | n.b.       | 0,953             | 0,896  | 0,632                             | 0,150                        | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | 0,543                          | n.b.                           | n.b.                          | 0,432                         | 0,259                       | 0,522                          | n.b.                           | 0,543                          | n.b.                          |
| Entzündliche Darmerkrankung                               | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Infektionen durch opportunistische Erreger                | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Herpes-Virus-Infektionen                                  | n.b.                                   | 0,941      | n.b.              | 0,800  | 0,725                             | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Staphylokokken-Infektionen                                | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| MACE (MI, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod)             | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Maligne oder unspezifizierte Tumore (SMQ)                 | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Maligne oder unspezifische Tumore (SMQ exkl. BCC und SCC) | n.b.                                   | n.b.       | n.b.              | n.b.   | n.b.                              | n.b.                         | n.b.                     | n.b.                           | n.b.                            | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          | n.b.                          | n.b.                        | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                           | n.b.                          |
| Infektionen der oberen Atemwege                           | 0,723                                  | 0,749      | 0,069             | 0,596  | 0,222                             | 0,553                        | 0,903                    | 0,205                          | 0,416                           | 0,564                          | 0,421                          | 0,210                         | 0,219                         | 0,983                       | 0,252                          | 0,239                          | 0,564                          | 0,940                         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt<br>EXCEED   | Subgruppen |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |
|--|------------|------------|-------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|  | Alter      | Geschlecht | Krankheitsschwere | Mittelschwere bis schwere Psoriasis (Def. 2) | Lymphozytenzahl bei Studienbeginn | Enthesitis bei Studienbeginn | Gen-Variante HLA-DQAI*05 | Genetische Variante rs10555659 | Genetische Variante rs111937633 | Genetische Variante rs11726476 | Genetische Variante rs10609046 | Genetische Variante rs8007401 | Genetische Variante rs7349145 | Genetischer Varianten-Score | Genetische Variante rs10891185 | Genetische Variante rs12065362 | Genetische Variante rs11721988 |
| <b>Interaktionstest (p-Wert)<sup>a</sup></b>   |            |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |
| <p>ACR-Response: American College of Rheumatology Response, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; VAS: visuelle Analogskala; PatGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten; PhGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; DAPSA: Disease Activity in PsA; DAS28: Disease Activity Score 28; EULAR: European League Against Rheumatism; mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; MDA: Minimal Disease Activity; VLDA: Very Low Disease Activity; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short Form Health Survey 36; WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health; SCC: spinozelluläre Karzinome ; BCC: Basalzellkarzinome; SMQ: Standard MedDRA Query</p> <p>a: Mögliche Interaktion bei <math>p &lt; 0,05</math> (gefettet dargestellt); Es werden im Folgenden nur die Ergebnisse von Subgruppenanalysen für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war.</p> <p>b: Die Ergebnisse zum Endpunkt BSA werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da im PASI die von Psoriasis befallene Körperoberfläche bereits in stärkerer Differenzierung enthalten ist.</p> <p>c: Die Ergebnisse zum Endpunkt hsCRP werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.</p> <p>d: Die Ergebnisse zum Endpunkt ESR werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.</p> <p>n.b.: nicht bestimmbar, da keine Konvergenz im Modell.</p> <p>n.d.: nicht durchgeführt aufgrund zu kleiner Gruppengröße.</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B</p> |            |            |                   |  |                                   |                              |                          |                                |                                 |                                |                                |                               |                               |                             |                                |                                |                                |

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*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.*

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der EXCEED-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls es mindestens 10 Fälle in mindestens einer Subgruppe in mindestens 90 % der multiplen Imputationen gibt. Der Interaktionstest ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in mindestens einer Behandlungsgruppe in mindestens einer Subgruppe. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle null oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Im Folgenden werden lediglich die Subgruppenanalysen für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war. Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 4-177.

Tabelle 4-177: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

| Endpunkt / Subgruppenmerkmal  | Interaktionstest | Subgruppen           |                        |
|---|------------------|----------------------|------------------------|
| <b>BSA<sup>a</sup></b>  |                  |                      |                        |
| <b>Mittelschwere bis schwere Psoriasis</b><br>BSA – Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)           | 0,034            | Nein<br>=            | Ja<br>+                |
| <b>hsCRP<sup>b</sup></b>  |                  |                      |                        |
| <b>Geschlecht</b><br>hsCRP – Veränderung seit<br>Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)                               | 0,027            | Männlich<br>=        | Weiblich<br>=          |
| <b>FACIT-Fatigue</b>  |                  |                      |                        |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>FACIT-Fatigue-Score – Veränderung<br>seit Studienbeginn (SEC vs. ADA) | 0,030            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |
| <b>HAQ-DI</b>   |                  |                      |                        |
| <b>Krankheitsschwere</b><br>HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ )<br>(SEC vs. ADA)                        | 0,003            | PASDAS < 5,4<br>+    | PASDAS $\geq 5,4$<br>= |
| <b>Genetische Variante rs10609046</b><br>HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ )<br>(SEC vs. ADA)           | 0,037            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |
| <b>Daktylitis</b>   |                  |                      |                        |
| <b>Genetischer Varianten-Score</b><br>LDI <sup>c</sup> – Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)      | 0,028            | Niedriger Score<br>= | Hoher Score<br>=       |
| <b>Alter</b><br>Dactylitis Count (SEC vs. ADA)  | 0,002            | < 65 Jahre<br>=      | $\geq 65$ Jahre<br>-   |
| <b>PASI</b>   |                  |                      |                        |
| <b>Alter</b><br>PASI90-Response (SEC vs. ADA)   | 0,034            | < 65 Jahre<br>+      | $\geq 65$ Jahre<br>=   |
| PASI100-Response (SEC vs. ADA)  | 0,007            | +                    | =                      |
| <b>Enthesitis bei Studienbeginn</b><br>PASI100-Response (SEC vs. ADA)   | 0,039            | Nein<br>+            | Ja<br>=                |
| <b>Genetische Variante rs11726476</b><br>PASI $\leq 3$ (SEC vs. ADA)  | 0,043            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>Genetische Variante rs11721988</b><br>PASI $\leq 3$ (SEC vs. ADA)  | 0,043            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>SJC / TJC</b>  |                  |                      |                        |
| <b>Genetische Variante rs11726476</b><br>SJC28 – Veränderung seit<br>Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)           | 0,036            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>Genetische Variante rs11721988</b><br>SJC28 – Veränderung seit<br>Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)           | 0,036            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>ACR-Response</b>   |                  |                      |                        |
| <b>Genetische Variante rs10609046</b><br>ACR70-Response (SEC vs. ADA)   | 0,041            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |

| Endpunkt / Subgruppenmerkmal   | Interaktionstest | Subgruppen           |                  |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| <b>Genetische Variante rs7787032</b><br>ACR70-Response (SEC vs. ADA)   | 0,027            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| <b>WPAI-GH</b>   |                  |                      |                  |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>WPAI-GH –<br>Aktivitätsbeeinträchtigung–<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)  | 0,048            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| <b>SF-36</b>   |                  |                      |                  |
| <b>Enthesitis bei Studienbeginn</b><br>SF-36 soziale Funktionsfähigkeit –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)   | 0,033            | Nein<br>=            | Ja<br>+          |
| <b>Genetische Variante rs7787032</b><br>SF-36 körperliche Schmerzen –<br>Veränderung seit Studienbeginn (SEC<br>vs. ADA)   | 0,048            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>SF-36 emotionale Rollenfunktion –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)   | 0,025            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| SF-36 Vitalität – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)  | 0,022            | =                    | =                |
| SF-36 MCS – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)  | 0,018            | =                    | =                |
| <b>Genetische Variante rs7349145</b><br>SF-36 PCS – 2,5-Punkte-Response<br>(SEC vs. ADA)   | 0,041            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| SF-36 PCS – 5-Punkte-Response<br>(SEC vs. ADA)   | 0,043            | =                    | =                |
| <b>UE</b>  |                  |                      |                  |
| <b>Genetische Variante rs111937633</b><br>UE (SEC vs. ADA)   | 0,029            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=      |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>UE (SEC vs. ADA)   | 0,033            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=      |
| <b>Genetischer Varianten-Score</b><br>UE (SEC vs. ADA)   | 0,030            | Niedriger Score<br>+ | Hoher Score<br>= |
| <b>Genetische Variante rs12065362</b><br>UE (SEC vs. ADA)  | 0,032            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=      |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; BSA: Body Surface Area; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; ACR: American College of Rheumatology; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Disease; SF-36: Short Form Health Survey 36; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment-General Health; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; UE: unerwünschtes Ereignis<br>a: Die Ergebnisse zum Endpunkt BSA werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da im PASI die von Psoriasis befallene Körperoberfläche bereits in stärkerer Differenzierung enthalten ist.<br>b: Die Ergebnisse zum Endpunkt hsCRP werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.<br>c: Da der Tender Dactylitis Count (TDC) Bestandteil des PASDAS ist, wurde er als gesonderte Variable ausgewertet. Der TDC ist in stärkerer Differenzierung bereits im LDI enthalten und liefert somit keine zusätzliche Information. Die Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber inklusive der zugehörigen Subgruppenanalysen in Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt. Es ergaben sich zwei signifikante Interaktionstests für den TDC. Die Ergebnisse hierzu im Detail sind in Tabelle 59.2 und Tabelle 59.15 des Anhangs 1 zu Modul 4B zu finden. Von einer Effekmodifikation wird nicht ausgegangen. |                  |                      |                  |

| <b>Endpunkt / Subgruppenmerkmal</b>  | <b>Interaktionstest</b> | <b>Subgruppen</b> |
|--|-------------------------|-------------------|
| Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war. |                         |                   |
| + Secukinumab signifikant überlegen ( $p < 0,05$ ).  |                         |                   |
| = Kein Unterschied zwischen den Behandlungen ( $p \geq 0,05$ ).  |                         |                   |
| – Secukinumab signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ ).   |                         |                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B   |                         |                   |

**4.3.1.3.2.1 FACIT-Fatigue**

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs8007401 – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,030</b>                            |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>                                      | <b>63</b>          | <b>51</b>      |                                 |        |
| N'  | 63                 | 50             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                            | 27,63 (10,88)      | 30,84 (11,49)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                                   | 36,10 (10,28)      | 39,71 (9,81)   |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)              | 5,66 (0,90)        | 7,47 (1,01)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 6,43 (1,05)        | 7,25 (1,19)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 7,40 (1,07)        | 7,33 (1,22)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 6,87 (1,12)        | 8,23 (1,28)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 7,90 (1,13)        | 9,11 (1,27)    |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 7,68 (1,12)        | 9,78 (1,28)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 7,96 (1,16)        | 10,09 (1,33)   | -2,13 [-5,64; 1,37]             | 0,231  |
| <b>Träger, N</b>  | <b>19</b>          | <b>12</b>      |                                 |        |
| N'  | 19                 | 12             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                            | 31,11 (11,31)      | 26,33 (9,85)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                                   | 40,05 (10,31)      | 34,67 (11,18)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)              | 8,49 (1,63)        | 2,52 (2,06)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 8,10 (1,91)        | 3,40 (2,41)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 9,33 (1,94)        | 3,14 (2,46)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 10,01 (2,02)       | 5,25 (2,56)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)             | 9,72 (2,02)        | 4,07 (2,58)    |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 10,80 (2,02)       | 5,75 (2,58)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 10,07 (2,07)       | 6,22 (2,62)    | 3,84 [-2,76; 10,45]             | 0,252  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 41.13   |                    |                |                                 |        |

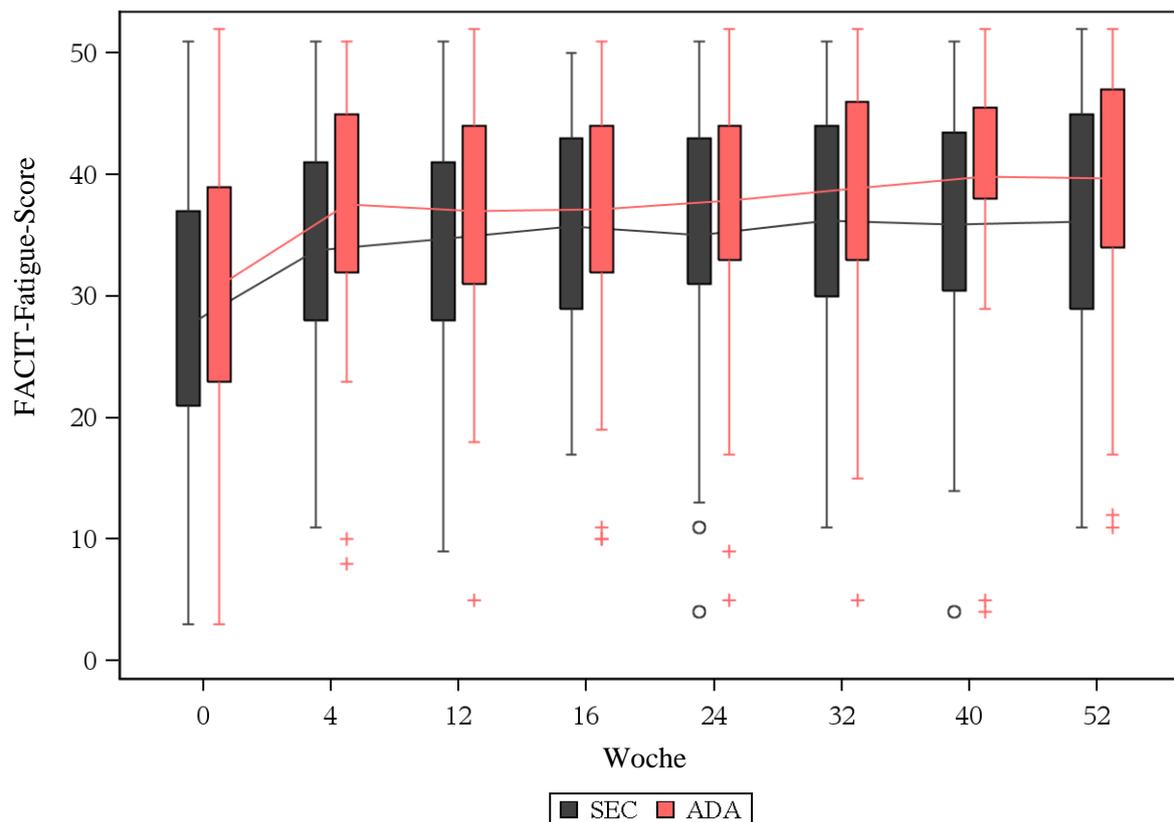


Abbildung 4-24: Zeitverlauf für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 41.13)

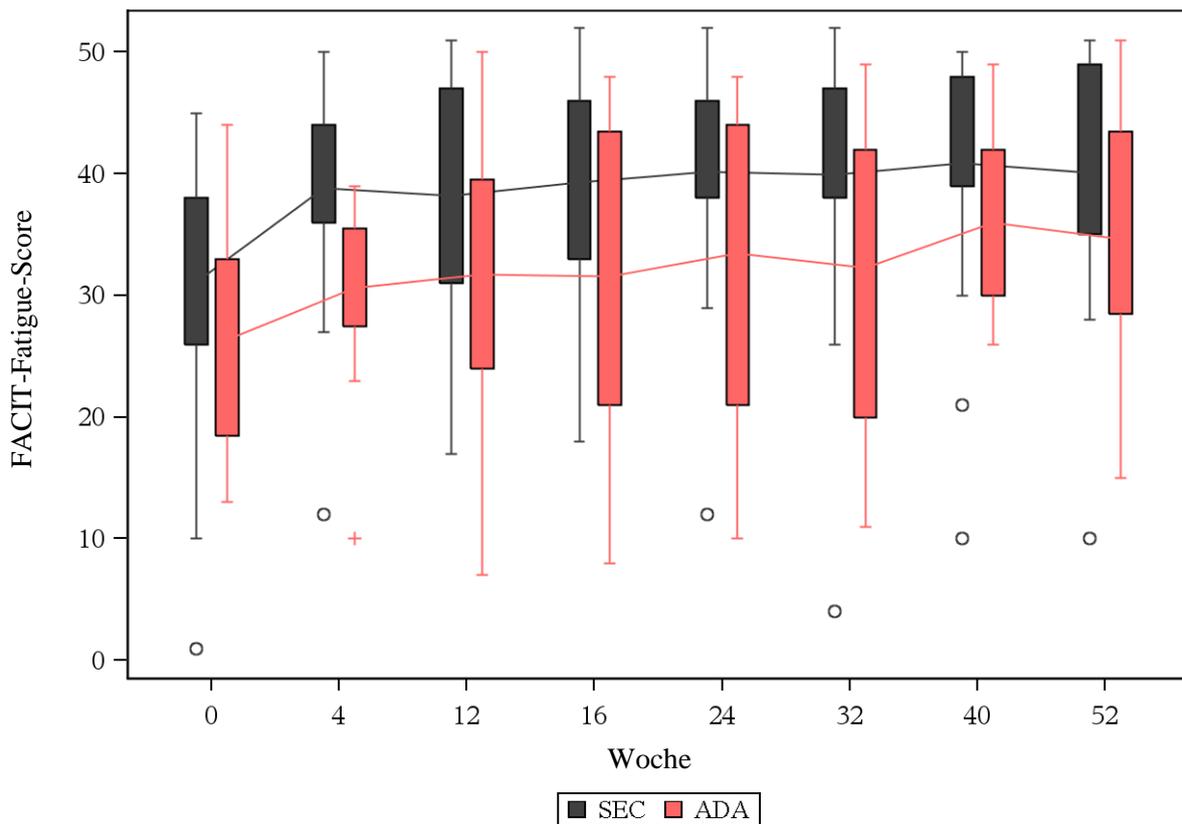


Abbildung 4-25: Zeitverlauf für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 41.13)

Der Interaktionstest für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs8007401. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs8007401 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-178).

#### 4.3.1.3.2.2 HAQ-DI

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA          |                               |                                    |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| <b>Interaktionstest</b>  |                        |                        |                                |                               |                                    |
| HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) <sup>a</sup> Woche 52  | p=0,003                |                        |                                |                               |                                    |
| <b>PASDAS &lt; 5,4 (N)</b>   | <b>24</b>              | <b>21</b>              |                                |                               |                                    |
| HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) Woche 52, N' n (%)   | 23<br>14,28<br>(59,50) | 16<br>5,00 (23,81)     | 5,81<br>[1,52; 22,23]<br>0,010 | 2,50<br>[1,08; 5,76]<br>0,032 | 0,357<br>[0,087; 0,627]<br>0,010   |
| <b>PASDAS <math>\geq 5,4</math> (N)</b>  | <b>86</b>              | <b>80</b>              |                                |                               |                                    |
| HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) Woche 52, N' n (%)   | 81<br>53,32<br>(62,00) | 64<br>57,99<br>(72,49) | 0,61<br>[0,31; 1,22]<br>0,160  | 0,86<br>[0,69; 1,07]<br>0,165 | -0,105<br>[-0,251; 0,042]<br>0,161 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt.; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ.<br>a: HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3$ ) ist identisch im Vergleich zu HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,35$ ), da HAQ-DI nur eine begrenzte Anzahl an Werten annehmen kann. |                        |                        |                                |                               |                                    |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 7.4  |                        |                        |                                |                               |                                    |

Der Interaktionstest für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit geringerer Krankheitsschwere (PASDAS < 5,4). Bei Patienten mit höherer Krankheitsschwere (PASDAS  $\geq 5,4$ ) war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-179).

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs10609046 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| <b>Interaktionstest</b>  |                        |                        |                               |                               |                                    |
| HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) <sup>a</sup> Woche 52  | p=0,037                |                        |                               |                               |                                    |
| <b>Nicht-Träger (N)</b>  | <b>62</b>              | <b>47</b>              |                               |                               |                                    |
| HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) Woche 52, N' n (%)   | 57<br>39,90<br>(64,35) | 36<br>27,61<br>(58,74) | 1,42<br>[0,63; 3,23]<br>0,401 | 1,10<br>[0,80; 1,49]<br>0,563 | 0,056<br>[-0,132; 0,244]<br>0,559  |
| <b>Träger (N)</b>  | <b>20</b>              | <b>18</b>              |                               |                               |                                    |
| HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) Woche 52, N' n (%)   | 19<br>10,70<br>(53,50) | 17<br>14,58<br>(81,00) | 0,21<br>[0,04; 1,03]<br>0,054 | 0,66<br>[0,41; 1,07]<br>0,089 | -0,275<br>[-0,567; 0,017]<br>0,065 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. a: HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,3$ ) ist identisch im Vergleich zu HAQ-DI Verbesserung ( $\geq 0,35$ ), da HAQ-DI nur eine begrenzte Anzahl an Werten annehmen kann. |                        |                        |                               |                               |                                    |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 7.12   |                        |                        |                               |                               |                                    |

Der Interaktionstest für den Endpunkt HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ ) ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs10609046. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs10609046 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-180).

**4.3.1.3.2.3 Daktylitis**

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt LDI – Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischem Varianten-Score – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>LDI – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,028</b>  |                    |                |                                 |        |
| <b>Niedriger Score, N</b>   | <b>22</b>          | <b>26</b>      |                                 |        |
| N'  | 22                 | 26             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 11,95 (27,62)      | 11,54 (36,19)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,00 (0,00)        | 0,00 (0,00)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -14,98 (0,52)      | -14,74 (0,51)  | -0,25 [-1,69; 1,20]             | 0,734  |
| <b>Hoher Score, N</b>   | <b>63</b>          | <b>41</b>      |                                 |        |
| N'  | 63                 | 41             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 13,83 (33,49)      | 19,35 (59,43)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,34 (2,65)        | 0,46 (2,86)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -14,65 (0,30)      | -14,50 (0,37)  | -0,15 [-1,09; 0,80]             | 0,758  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 8.15  |                    |                |                                 |        |

Der Interaktionstest für den Endpunkt LDI – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den genetischen Varianten-Score. Bei Patienten mit hohem und niedrigem genetischem Varianten-Score war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-181).

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt Dactylitis Count – Veränderung seit Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>Dactylitis Count – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,002</b>  |                    |                |                                 |        |
| <b>&lt; 65 Jahre, N</b>   | <b>103</b>         | <b>94</b>      |                                 |        |
| N'  | 103                | 93             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 1,29 (2,40)        | 1,35 (2,93)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,11 (0,67)        | 0,06 (0,34)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -1,30 (0,08)       | -1,34 (0,09)   | 0,04 [-0,20; 0,28]              | 0,732  |
| <b>≥ 65 Jahre, N</b>  | <b>7</b>           | <b>7</b>       |                                 |        |
| N'  | 7                  | 7              |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 3,29 (7,45)        | 1,00 (1,91)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 2,00 (4,90)        | 0,00 (0,00)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 0,07 (0,32)        | -1,35 (0,32)   | 1,41 [0,53; 2,30]               | 0,002  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 9.2   |                    |                |                                 |        |

Der Interaktionstest für den Endpunkt Dactylitis Count – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Mittelwertdifferenz für Adalimumab im Vergleich zu Secukinumab bei Patienten in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre. Bei Patienten in der Altersgruppe  $< 65$  Jahre war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-182).

**4.3.1.3.2.4 PASI**

Tabelle 4-183: Ergebnisse für die Endpunkte PASI90- und PASI100-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA          |                                |                                     |
|---|------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert            |
| <b>Interaktionstest</b>   |                        |                        |                                |                                |                                     |
| PASI90-Response Woche 52  | p=0,034                |                        |                                |                                |                                     |
| PASI100-Response Woche 52   | p=0,007                |                        |                                |                                |                                     |
| <b>&lt; 65 Jahre (N)</b>  | <b>103</b>             | <b>94</b>              |                                |                                |                                     |
| PASI90-Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 99<br>74,00<br>(71,84) | 78<br>39,88<br>(42,43) | 3,73<br>[2,01; 6,93]<br><0,001 | 1,69<br>[1,29; 2,23]<br><0,001 | 0,294<br>[0,159; 0,430]<br><0,001   |
| PASI100-Response Woche 52,<br>N' n (%)  | 99<br>42,74<br>(41,50) | 78<br>19,51<br>(20,76) | 2,90<br>[1,50; 5,60]<br>0,002  | 2,00<br>[1,26; 3,18]<br>0,003  | 0,207<br>[0,080; 0,335]<br>0,001    |
| <b>≥ 65 Jahre (N)</b>   | <b>7</b>               | <b>7</b>               |                                |                                |                                     |
| PASI90-Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 5<br>3,97<br>(56,71)   | 7<br>6,00<br>(85,71)   | 0,20<br>[0,01; 2,77]<br>0,230  | 0,66<br>[0,32; 1,36]<br>0,261  | -0,290<br>[-0,742; 0,162]<br>0,208  |
| PASI100-Response Woche 52,<br>N' n (%)  | 5<br>1,05<br>(15,00)   | 7<br>5,00<br>(71,43)   | 0,06<br>[<0,01; 0,89]<br>0,041 | 0,21<br>[0,03; 1,35]<br>0,099  | -0,564<br>[-0,995; -0,134]<br>0,010 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. Falls der Interaktionstest n. b. ist: OR aus separaten logistischen Regressionsmodellen für jede Subgruppe mit den Prediktoren Behandlung und Gewicht. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. |                        |                        |                                |                                |                                     |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 14.2  |                        |                        |                                |                                |                                     |

Die Interaktionstests für die Endpunkte PASI90- und PASI100-Response ergaben einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten in der Altersgruppe < 65 Jahre. Bei Patienten in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied im Relativen Risiko zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-183).

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt PASI100-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Enthesitis bei Studienbeginn – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA          |                               |                                   |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert          |
| <b>Interaktionstest</b>  |                        |                        |                                |                               |                                   |
| PASI100 Response Woche 52  | p=0,039                |                        |                                |                               |                                   |
| <b>Enthesitis: Nein (N)</b>  | <b>51</b>              | <b>32</b>              |                                |                               |                                   |
| PASI100 Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 48<br>25,36<br>(49,73) | 28<br>5,12<br>(16,00)  | 5,24<br>[1,71; 16,12]<br>0,004 | 3,11<br>[1,33; 7,29]<br>0,009 | 0,337<br>[0,148; 0,526]<br><0,001 |
| <b>Enthesitis: Ja (N)</b>  | <b>59</b>              | <b>69</b>              |                                |                               |                                   |
| PASI100 Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 56<br>18,43<br>(31,24) | 57<br>19,39<br>(28,10) | 1,24<br>[0,57; 2,72]<br>0,590  | 1,11<br>[0,65; 1,91]<br>0,701 | 0,031<br>[-0,129; 0,192]<br>0,702 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. |                        |                        |                                |                               |                                   |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 14.7   |                        |                        |                                |                               |                                   |

Der Interaktionstest für den Endpunkt PASI100-Response ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Enthesitis bei Studienbeginn. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten ohne Enthesitis bei Studienbeginn. Bei Patienten mit Enthesitis bei Studienbeginn war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-184).

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt PASI  $\leq$  3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11726476 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA          |                               |                                    |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| <b>Interaktionstest</b>  |                        |                        |                                |                               |                                    |
| PASI $\leq$ 3 Woche 52   | p=0,043                |                        |                                |                               |                                    |
| <b>Nicht-Träger (N)</b>  | <b>43</b>              | <b>43</b>              |                                |                               |                                    |
| PASI $\leq$ 3 Woche 52, N' n (%)   | 39<br>39,50<br>(91,86) | 39<br>28,31<br>(65,84) | 6,60<br>[1,62; 26,96]<br>0,009 | 1,40<br>[1,10; 1,77]<br>0,006 | 0,260<br>[0,092; 0,428]<br>0,002   |
| <b>Träger (N)</b>  | <b>42</b>              | <b>24</b>              |                                |                               |                                    |
| PASI $\leq$ 3 Woche 52, N' n (%)   | 41<br>32,00<br>(76,19) | 20<br>19,13<br>(79,71) | 0,92<br>[0,24; 3,47]<br>0,902  | 0,96<br>[0,73; 1,26]<br>0,753 | -0,035<br>[-0,250; 0,180]<br>0,749 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. |                        |                        |                                |                               |                                    |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 14.11  |                        |                        |                                |                               |                                    |

Der Interaktionstest für den Endpunkt PASI  $\leq$  3 ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs11726476. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Nicht-Trägern der genetischen Variante rs11726476. Bei Trägern der genetischen Variante war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-185).

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt PASI  $\leq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11721988 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA          |                               |                                    |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| <b>Interaktionstest</b>  |                        |                        |                                |                               |                                    |
| PASI $\leq 3$ Woche 52   | p=0,043                |                        |                                |                               |                                    |
| <b>Nicht-Träger (N)</b>  | <b>43</b>              | <b>43</b>              |                                |                               |                                    |
| PASI $\leq 3$ Woche 52, N' n (%)   | 39<br>39,50<br>(91,86) | 39<br>28,31<br>(65,84) | 6,60<br>[1,62; 26,96]<br>0,009 | 1,40<br>[1,10; 1,77]<br>0,006 | 0,260<br>[0,092; 0,428]<br>0,002   |
| <b>Träger (N)</b>  | <b>42</b>              | <b>24</b>              |                                |                               |                                    |
| PASI $\leq 3$ Woche 52, N' n (%)   | 41<br>32,00<br>(76,19) | 20<br>19,13<br>(79,71) | 0,92<br>[0,24; 3,47]<br>0,902  | 0,96<br>[0,73; 1,26]<br>0,753 | -0,035<br>[-0,250; 0,180]<br>0,749 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. |                        |                        |                                |                               |                                    |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 14.18  |                        |                        |                                |                               |                                    |

Der Interaktionstest für den Endpunkt PASI  $\leq 3$  ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs11721988. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Nicht-Trägern der genetischen Variante rs11721988. Bei Trägern der genetischen Variante war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-186).

Da die genetische Variante rs11721988 auf dem Chromosom in der Nähe der genetischen Variante rs11726476 liegt, werden diese beiden Varianten häufig gemeinsam vererbt. In der Stichprobe der Teilpopulation a1 sind 66 Patienten Träger der beiden genetischen Varianten, daher sind die Ergebnisse in Tabelle 4-185 und Tabelle 4-186 identisch.

**4.3.1.3.2.5 SJC / TJC**

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11726476 – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,036</b>  |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>  | <b>43</b>          | <b>43</b>      |                                 |        |
| N'  | 43                 | 43             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 4,74 (3,23)        | 5,14 (4,52)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,26 (0,64)        | 0,92 (1,74)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -4,90 (0,19)       | -4,28 (0,19)   | -0,62 [-1,14; -0,10]            | 0,021  |
| <b>Träger, N</b>  | <b>42</b>          | <b>24</b>      |                                 |        |
| N'  | 42                 | 24             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 5,31 (3,45)        | 5,83 (3,97)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,68 (1,42)        | 0,20 (0,41)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -4,49 (0,18)       | -5,11 (0,26)   | 0,62 [-0,01; 1,25]              | 0,054  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 19.11   |                    |                |                                 |        |

Der Interaktionstest für den Endpunkt SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs11726476. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Mittelwertdifferenz für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Nicht-Trägern der genetischen Variante rs11726476. Bei Trägern der genetischen Variante war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-187).

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt SJC28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs11721988 – Mittelwertdifferenz

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,036</b>  |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>  | <b>43</b>          | <b>43</b>      |                                 |        |
| N'  | 43                 | 43             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 4,74 (3,23)        | 5,14 (4,52)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,26 (0,64)        | 0,92 (1,74)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -4,90 (0,19)       | -4,28 (0,19)   | -0,62 [-1,14; -0,10]            | 0,021  |
| <b>Träger, N</b>  | <b>42</b>          | <b>24</b>      |                                 |        |
| N'  | 42                 | 24             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn   | 5,31 (3,45)        | 5,83 (3,97)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 0,68 (1,42)        | 0,20 (0,41)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | -4,49 (0,18)       | -5,11 (0,26)   | 0,62 [-0,01; 1,25]              | 0,054  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 19.18   |                    |                |                                 |        |

Der Interaktionstest für den Endpunkt SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs11721988. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Mittelwertdifferenz für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Nicht-Trägern der genetischen Variante rs11721988. Bei Trägern der genetischen Variante war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-188).

Da die genetische Variante rs11721988 auf dem Chromosom in der Nähe der genetischen Variante rs11726476 liegt, werden diese beiden Varianten häufig gemeinsam vererbt. In der Stichprobe der Teilpopulation a1 sind 66 Patienten Träger der beiden genetischen Varianten, daher sind die Ergebnisse in Tabelle 4-187 und Tabelle 4-188 identisch.

**4.3.1.3.2.6 ACR-Response**

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt ACR70-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs10609046 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| <b>Interaktionstest</b>  |                        |                        |                               |                               |                                    |
| ACR70-Response Woche 52  | p=0,041                |                        |                               |                               |                                    |
| <b>Nicht-Träger (N)</b>  | <b>62</b>              | <b>47</b>              |                               |                               |                                    |
| ACR70-Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 57<br>19,38<br>(31,26) | 36<br>12,62<br>(26,85) | 1,39<br>[0,57; 3,42]<br>0,473 | 1,17<br>[0,63; 2,17]<br>0,627 | 0,044<br>[-0,133; 0,221]<br>0,625  |
| <b>Träger (N)</b>  | <b>20</b>              | <b>18</b>              |                               |                               |                                    |
| ACR70-Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 19<br>7,14<br>(35,70)  | 17<br>11,03<br>(61,28) | 0,24<br>[0,06; 0,99]<br>0,049 | 0,58<br>[0,29; 1,17]<br>0,130 | -0,256<br>[-0,566; 0,054]<br>0,106 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. |                        |                        |                               |                               |                                    |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 27.12  |                        |                        |                               |                               |                                    |

Der Interaktionstest für den Endpunkt ACR70-Response ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs10609046. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs10609046 war kein statistisch signifikanter Unterschied im Relativen Risiko zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-189).

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt ACR70-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs7787032 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|  | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                    |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| <b>Interaktionstest</b>  |                        |                        |                               |                               |                                    |
| ACR70-Response Woche 52  | p=0,027                |                        |                               |                               |                                    |
| <b>Nicht-Träger (N)</b>  | <b>65</b>              | <b>49</b>              |                               |                               |                                    |
| ACR70-Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 60<br>21,38<br>(32,89) | 38<br>12,62<br>(25,76) | 1,56<br>[0,65; 3,78]<br>0,321 | 1,28<br>[0,69; 2,36]<br>0,429 | 0,071<br>[-0,101; 0,244]<br>0,418  |
| <b>Träger (N)</b>  | <b>18</b>              | <b>18</b>              |                               |                               |                                    |
| ACR70-Response Woche 52,<br>N' n (%)   | 17<br>6,14<br>(34,11)  | 17<br>11,03<br>(61,28) | 0,22<br>[0,05; 0,98]<br>0,047 | 0,56<br>[0,26; 1,18]<br>0,124 | -0,272<br>[-0,588; 0,045]<br>0,093 |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. |                        |                        |                               |                               |                                    |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 27.19  |                        |                        |                               |                               |                                    |

Der Interaktionstest für den Endpunkt ACR70-Response ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs7787032. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs7787032 war kein statistisch signifikanter Unterschied im Relativen Risiko zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-190).

**4.3.1.3.2.7 WPAI-GH**

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,048</b>   |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>   | <b>63</b>          | <b>51</b>      |                                 |        |
| N'   | 63                 | 50             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 51,75 (24,60)      | 48,63 (29,80)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 31,03 (23,67)      | 25,00 (23,40)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                               | -11,10 (2,56)      | -19,81 (2,88)  |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -16,85 (2,81)      | -18,92 (3,16)  |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -17,18 (2,85)      | -20,40 (3,23)  |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -20,34 (3,08)      | -21,55 (3,51)  |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -19,18 (2,91)      | -24,13 (3,29)  |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -22,08 (2,96)      | -27,13 (3,38)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -19,93 (2,86)      | -24,76 (3,30)  | 4,83 [-3,82; 13,47]             | 0,271  |
| <b>Träger, N</b>   | <b>19</b>          | <b>12</b>      |                                 |        |
| N'   | 19                 | 12             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 55,26 (23,42)      | 50,00 (21,32)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 29,47 (21,72)      | 31,67 (22,50)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                               | -17,71 (4,66)      | 0,01 (5,89)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -19,99 (5,10)      | -11,74 (6,44)  |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -23,89 (5,17)      | -8,36 (6,53)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                              | -24,61 (5,53)      | -7,61 (6,98)   |                                 |        |

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -19,58 (5,21)      | -10,26 (6,70)  |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -21,52 (5,33)      | -18,98 (6,83)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | -22,47 (5,10)      | -17,76 (6,44)  | -4,71 [-20,95; 11,52]           | 0,567  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch. Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt. |                    |                |                                 |        |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 58.13  |                    |                |                                 |        |

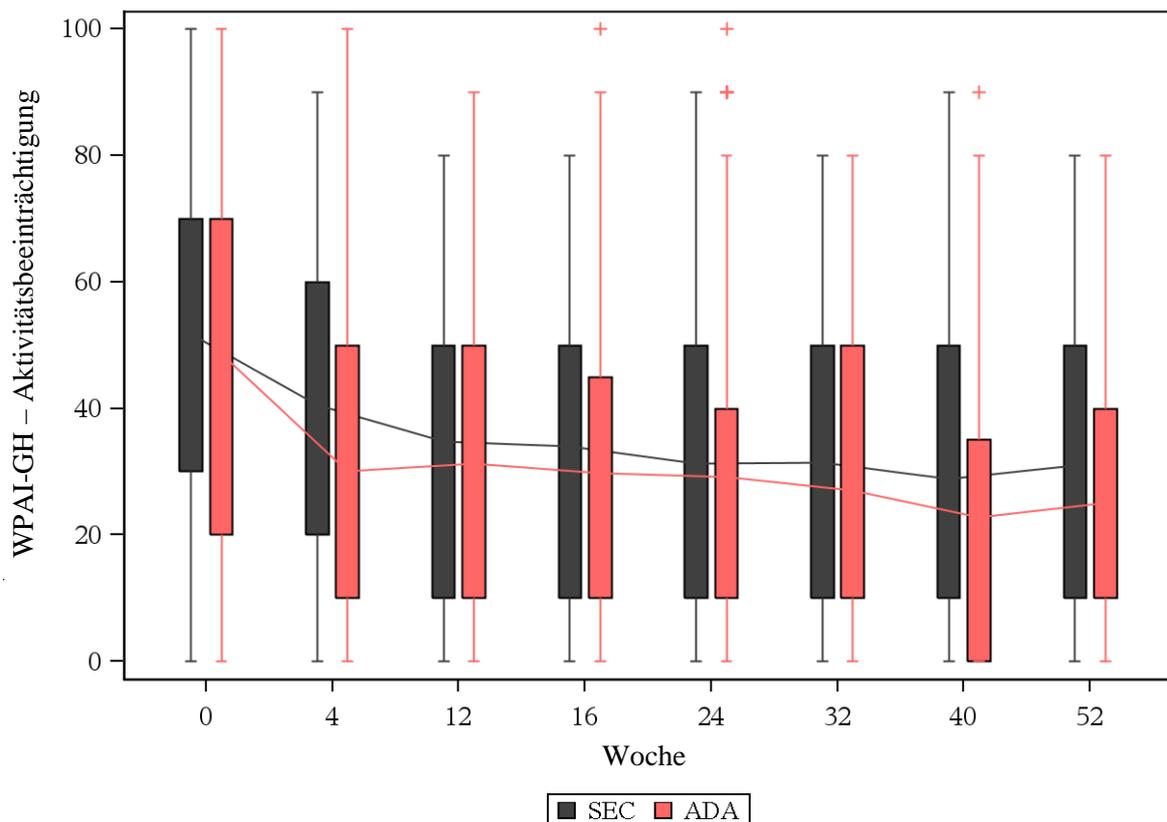


Abbildung 4-26: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 58.13)

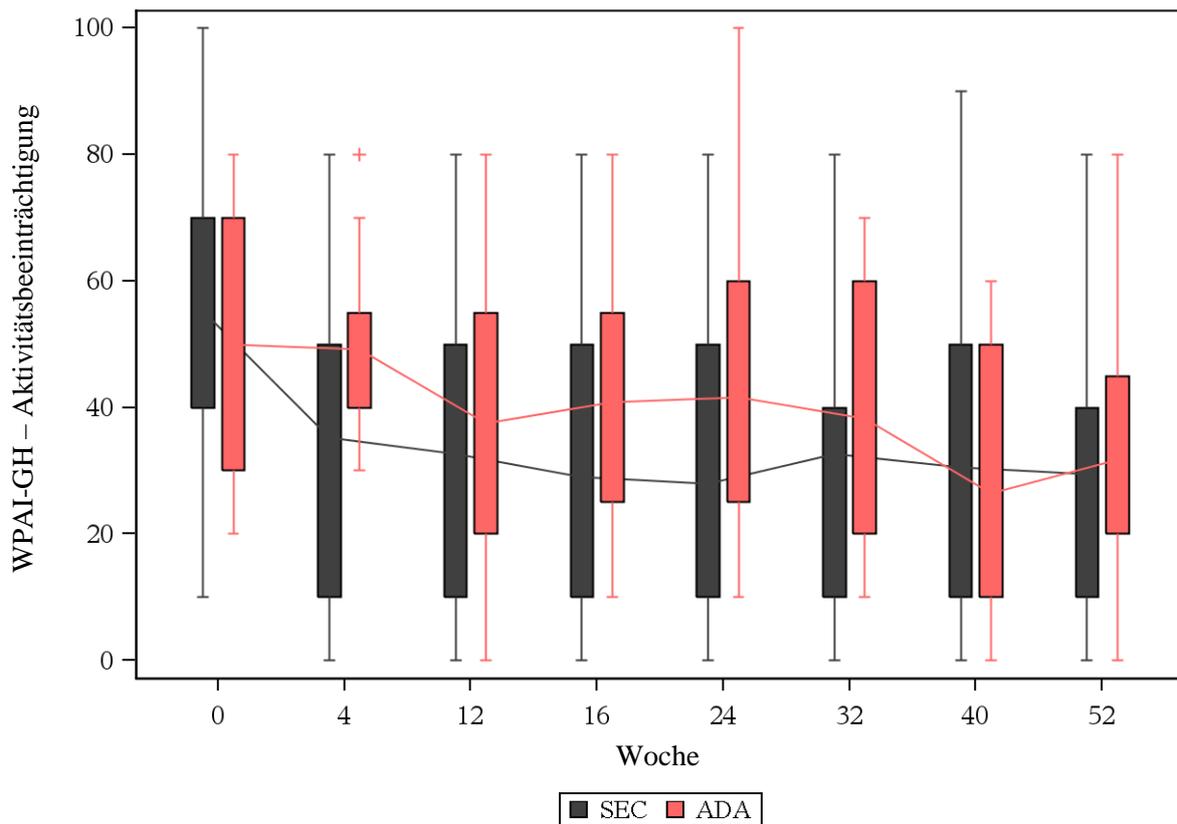


Abbildung 4-27: Zeitverlauf für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.  
(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 58.13)

Der Interaktionstest für den Endpunkt WPAI-GH – Aktivitätsbeeinträchtigung – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs8007401. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs8007401 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-191).

**4.3.1.3.2.8 SF-36**

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach Enthesitis bei Studienbeginn

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 soziale Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,033</b>   |                    |                |                                 |        |
| <b>Enthesitis: Nein, N</b>   | <b>51</b>          | <b>32</b>      |                                 |        |
| N'   | 51                 | 31             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 59,07 (30,01)      | 58,20 (27,97)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 81,12 (25,02)      | 85,00 (20,73)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                           | 15,55 (3,02)       | 19,37 (3,88)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 20,75 (2,90)       | 21,94 (3,70)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 19,66 (2,89)       | 28,11 (3,74)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 18,81 (2,91)       | 21,60 (3,79)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 20,43 (3,02)       | 28,46 (3,93)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 22,69 (3,03)       | 20,61 (3,96)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 24,36 (3,18)       | 26,60 (4,31)   | -2,23 [-12,79; 8,32]            | 0,677  |
| <b>Enthesitis: Ja, N</b>   | <b>59</b>          | <b>69</b>      |                                 |        |
| N'   | 59                 | 68             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)   | 53,81 (27,39)      | 54,71 (23,98)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)  | 78,13 (21,88)      | 71,27 (26,30)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                           | 14,10 (2,81)       | 10,80 (2,62)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 19,06 (2,66)       | 15,19 (2,47)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 18,52 (2,70)       | 10,20 (2,52)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 21,02 (2,73)       | 12,47 (2,61)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 21,15 (2,82)       | 15,00 (2,72)   |                                 |        |

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 soziale Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 19,43 (2,82)       | 12,19 (2,75)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 22,79 (2,98)       | 14,38 (2,90)   | 8,41 [0,22; 16,61]              | 0,044  |

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 49.7

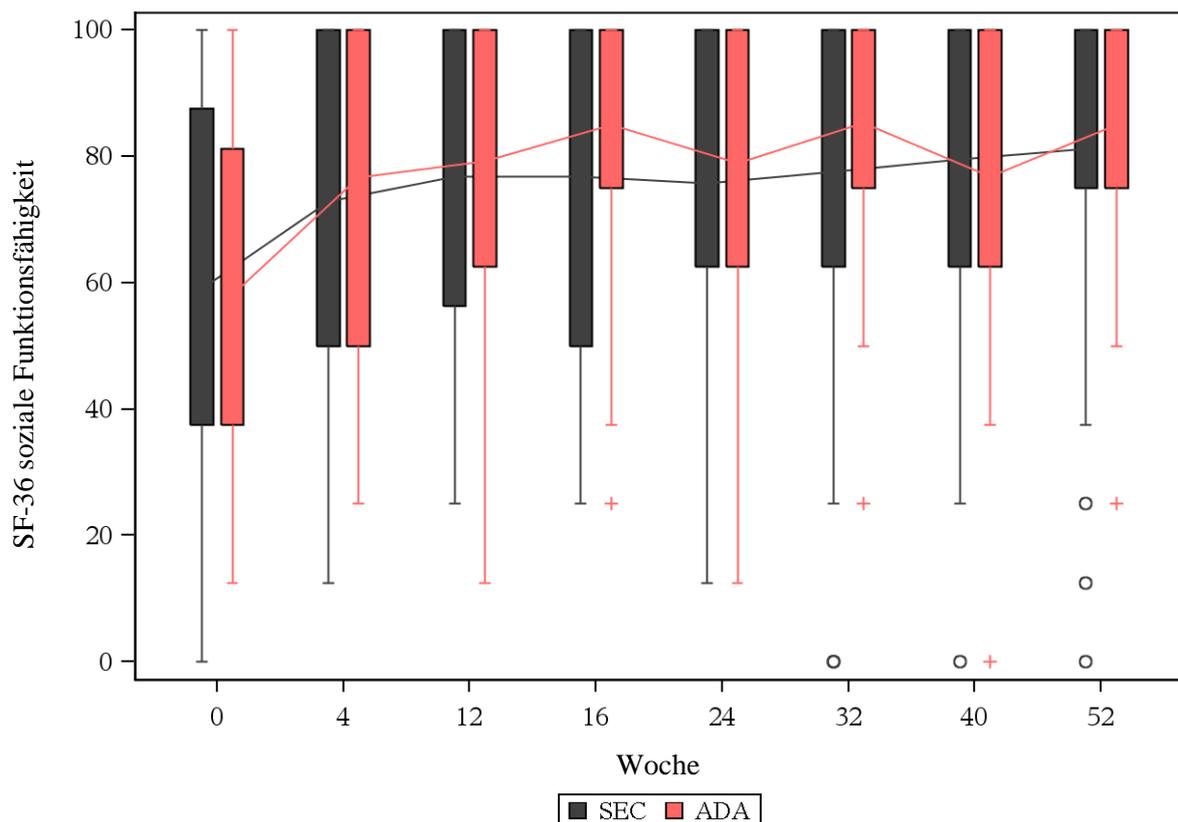


Abbildung 4-28: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit für Patienten ohne Enthesitis bei Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 49.7)

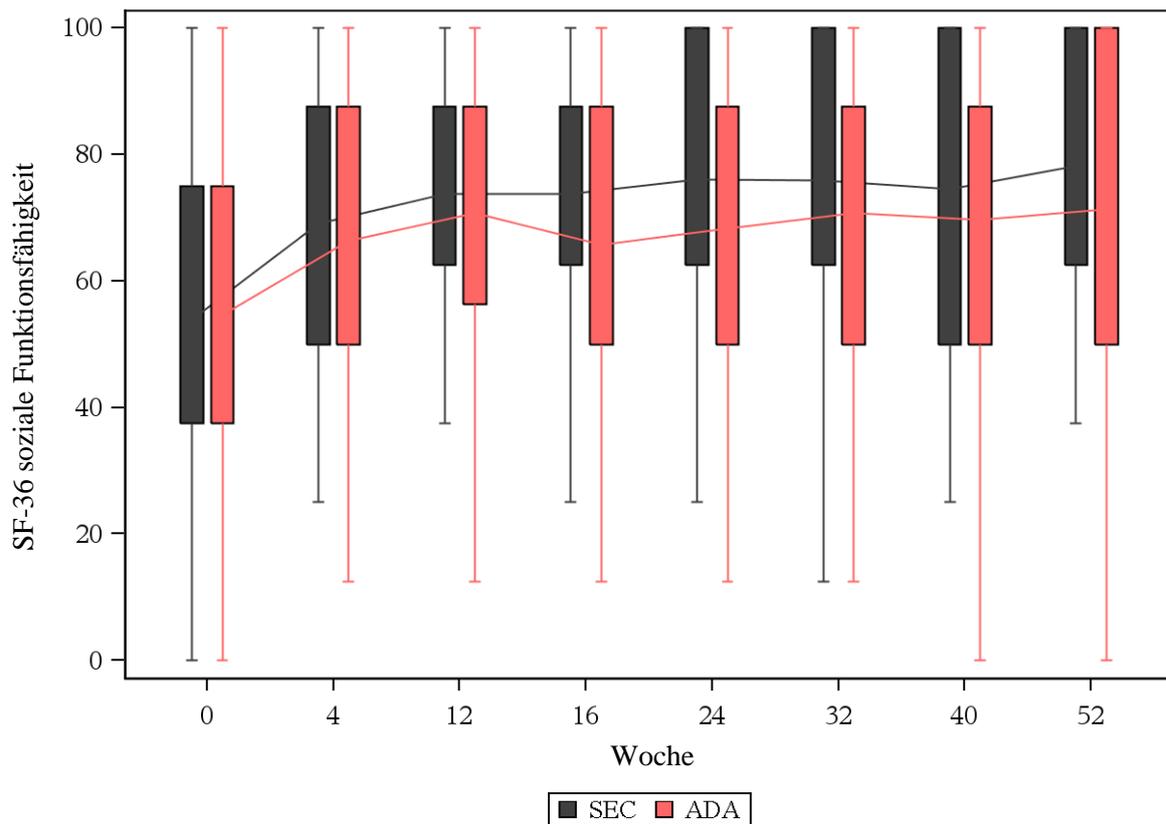


Abbildung 4-29: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit für Patienten mit Enthesitis bei Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 49.7)

Der Interaktionstest für den Endpunkt SF-36 soziale Funktionsfähigkeit – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Enthesitis bei Studienbeginn. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Mittelwertdifferenz für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit Enthesitis bei Studienbeginn. Bei Patienten ohne Enthesitis bei Studienbeginn war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-192).

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Körperlicher Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs7787032

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 Körperliche Schmerzen – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,048</b>                                    |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>  | <b>65</b>          | <b>49</b>      |                                 |        |
| N'  | 65                 | 48             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                                    | 35,00 (19,00)      | 38,22 (22,19)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 62,15 (23,36)      | 62,50 (21,68)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                      | 17,89 (2,01)       | 14,72 (2,34)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 26,07 (2,32)       | 15,92 (2,69)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 23,81 (2,23)       | 18,73 (2,60)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 25,26 (2,59)       | 17,10 (3,09)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 25,99 (2,81)       | 24,30 (3,31)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 27,74 (2,51)       | 22,69 (3,00)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 27,58 (2,59)       | 23,96 (3,16)   | 3,62 [-4,47; 11,71]             | 0,378  |
| <b>Träger, N</b>  | <b>18</b>          | <b>18</b>      |                                 |        |
| N'  | 18                 | 18             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                                    | 32,67 (21,16)      | 31,44 (17,03)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 62,00 (25,19)      | 64,53 (22,65)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                      | 10,30 (3,84)       | 14,99 (3,82)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 16,32 (4,38)       | 26,07 (4,36)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 20,15 (4,24)       | 27,74 (4,28)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 20,13 (5,07)       | 29,00 (4,98)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 23,19 (5,38)       | 24,67 (5,42)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                     | 22,86 (4,83)       | 32,61 (4,95)   |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 Körperliche Schmerzen – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 26,13 (4,96)       | 30,20 (4,94)   | -4,06 [-17,89; 9,76]            | 0,562  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 43.19 |                    |                |                                 |        |

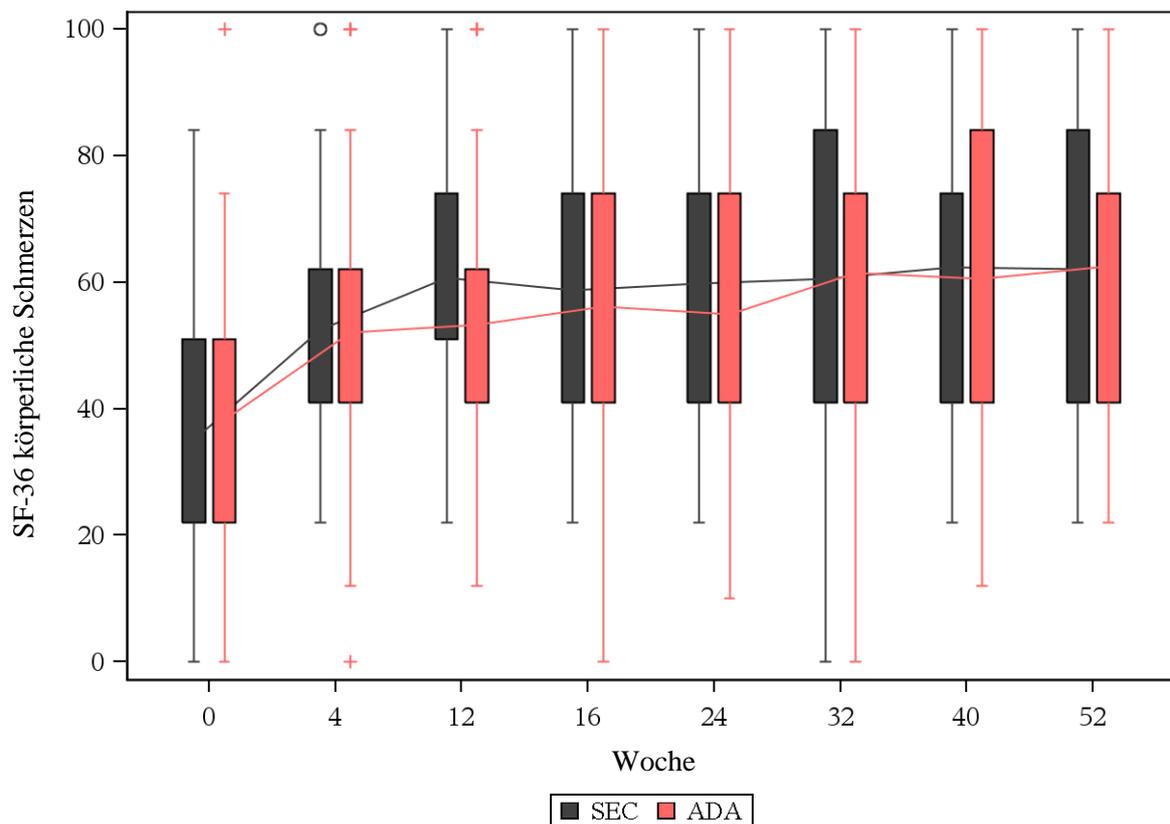


Abbildung 4-30: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Körperliche Schmerzen für Nicht-Träger der genetischen Variante rs7787032 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.  
 (Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 43.13)

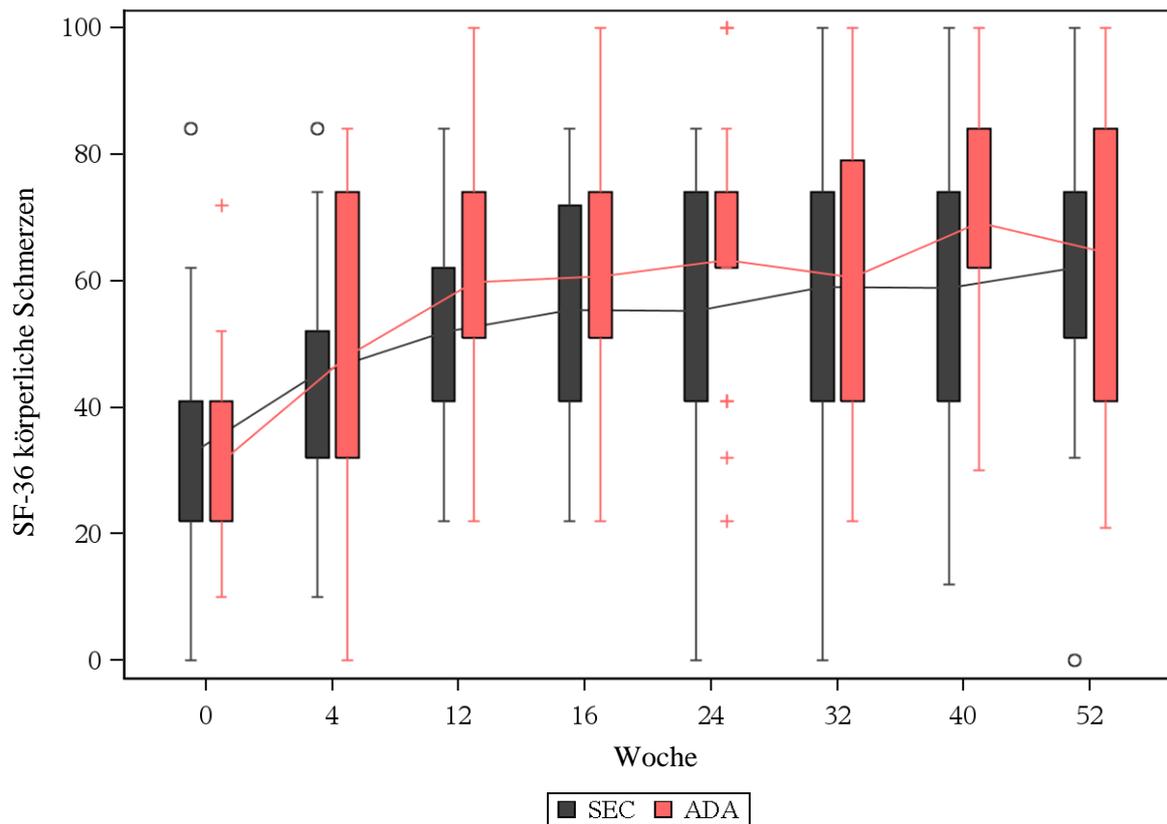


Abbildung 4-31: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Körperliche Schmerzen für Träger der genetischen Variante rs7787032 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 43.13)

Der Interaktionstest für den Endpunkt SF-36 Körperliche Schmerzen – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs7787032. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs7787032 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-193).

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 emotionale Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,025</b>  |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>  | <b>63</b>          | <b>51</b>      |                                 |        |
| N'  | 63                 | 50             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)  | 58,33 (26,94)      | 62,74 (24,34)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 77,01 (24,50)      | 77,98 (25,16)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 11,88 (2,56)       | 15,55 (2,89)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 15,10 (2,57)       | 17,43 (2,91)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 14,56 (2,42)       | 16,24 (2,75)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 14,51 (2,83)       | 14,40 (3,24)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 16,53 (2,77)       | 18,28 (3,15)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 16,11 (2,86)       | 21,80 (3,30)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 18,99 (2,86)       | 20,34 (3,31)   | -1,36 [-10,01; 7,29]            | 0,757  |
| <b>Träger, N</b>  | <b>19</b>          | <b>12</b>      |                                 |        |
| N'  | 19                 | 12             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)  | 55,26 (31,08)      | 53,47 (27,63)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)   | 82,46 (20,58)      | 70,83 (27,41)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                          | 15,43 (4,66)       | 6,99 (5,90)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 16,61 (4,67)       | 6,78 (5,91)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 24,32 (4,39)       | 5,10 (5,55)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 23,86 (5,08)       | 13,40 (6,42)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 23,16 (4,96)       | 4,61 (6,40)    |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)                         | 19,57 (5,12)       | 6,67 (6,61)    |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 emotionale Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 25,31 (5,06)       | 14,32 (6,40)   | 11,00 [-5,10; 27,10]            | 0,179  |
| <p>SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt.</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 47.13</p> |                    |                |                                 |        |

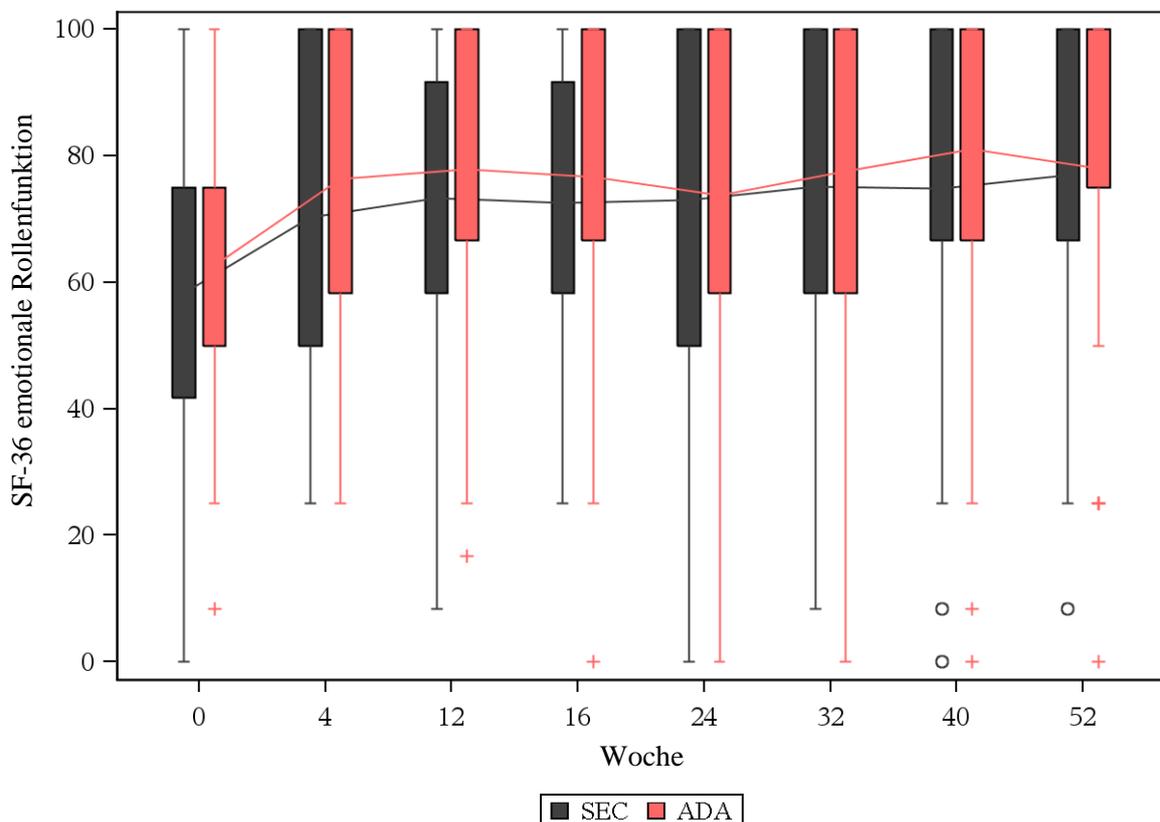


Abbildung 4-32: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. (Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 47.13)

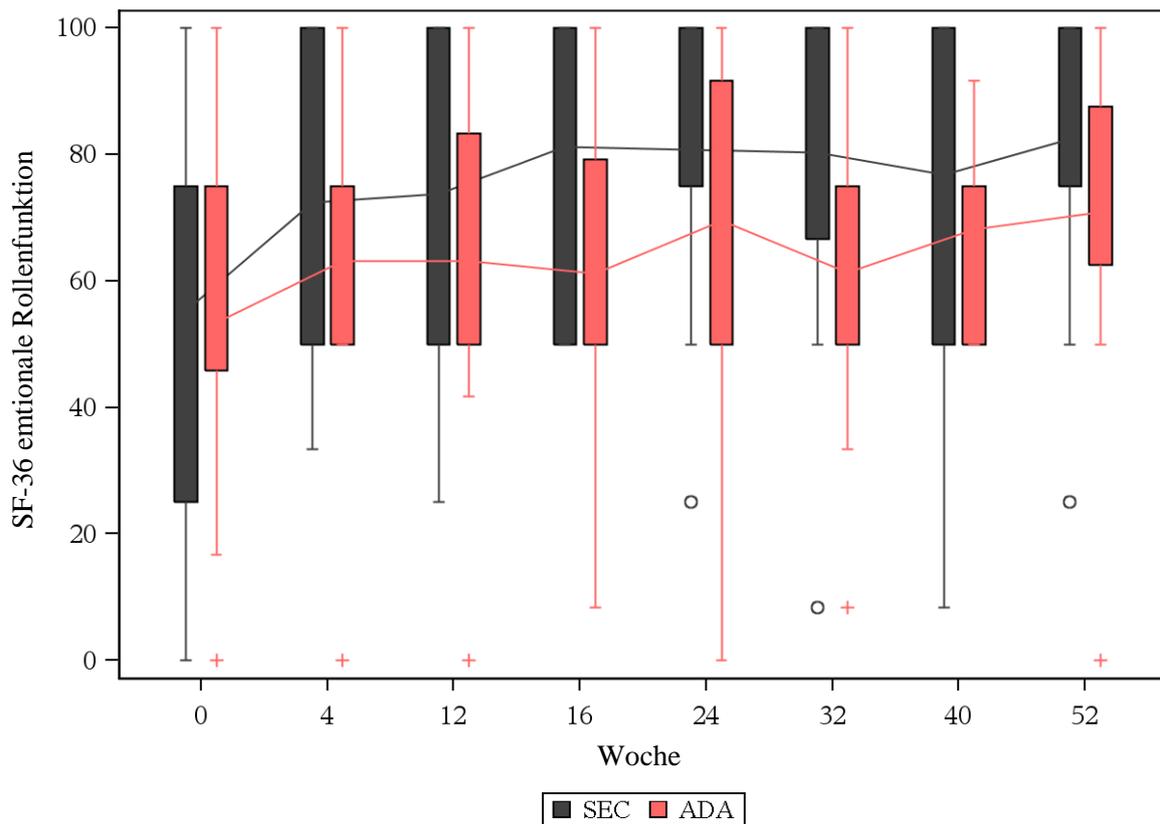


Abbildung 4-33: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 47.13)

Der Interaktionstest für den Endpunkt SF-36 emotionale Rollenfunktion – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs8007401. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs8007401 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-194).

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 Vitalität – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,022</b>                        |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>                                  | <b>63</b>          | <b>51</b>      |                                 |        |
| N'  | 63                 | 50             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                        | 33,83 (20,07)      | 38,85 (21,37)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                               | 51,83 (23,68)      | 54,32 (21,18)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)          | 10,01 (2,13)       | 15,21 (2,39)   |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 13,05 (2,46)       | 14,78 (2,77)   |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 14,91 (2,08)       | 16,81 (2,35)   |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 15,24 (2,54)       | 18,53 (2,89)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 15,97 (2,44)       | 17,08 (2,76)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 15,16 (2,38)       | 17,14 (2,72)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 17,08 (2,54)       | 15,74 (2,93)   | 1,34 [-6,36; 9,04]              | 0,731  |
| <b>Träger, N</b>  | <b>19</b>          | <b>12</b>      |                                 |        |
| N'  | 19                 | 12             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                        | 37,83 (20,36)      | 35,42 (19,46)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                               | 60,53 (20,20)      | 45,83 (23,74)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)          | 16,66 (3,87)       | 4,01 (4,90)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 17,21 (4,46)       | 5,48 (5,63)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 21,56 (3,76)       | 8,72 (4,76)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 22,68 (4,56)       | 12,83 (5,76)   |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 22,25 (4,35)       | 10,48 (5,60)   |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)         | 22,78 (4,26)       | 8,96 (5,47)    |                                 |        |

|  | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|--|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|  | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>SF-36 Vitalität – Veränderung seit Studienbeginn</b>  |                    |                |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)  | 23,36 (4,51)       | 9,17 (5,70)    | 14,19 [-0,18; 28,55]            | 0,053  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt.<br>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 50.13 |                    |                |                                 |        |

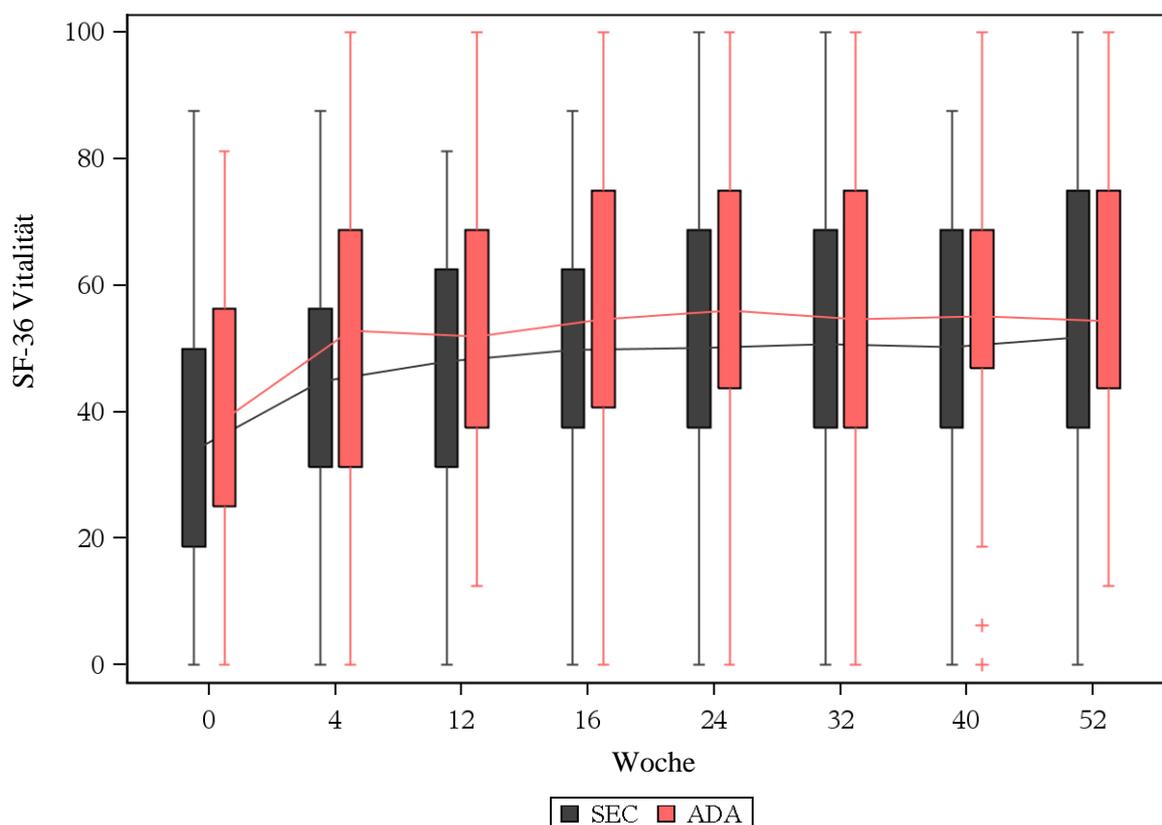


Abbildung 4-34: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Vitalität für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.  
 (Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 50.13)

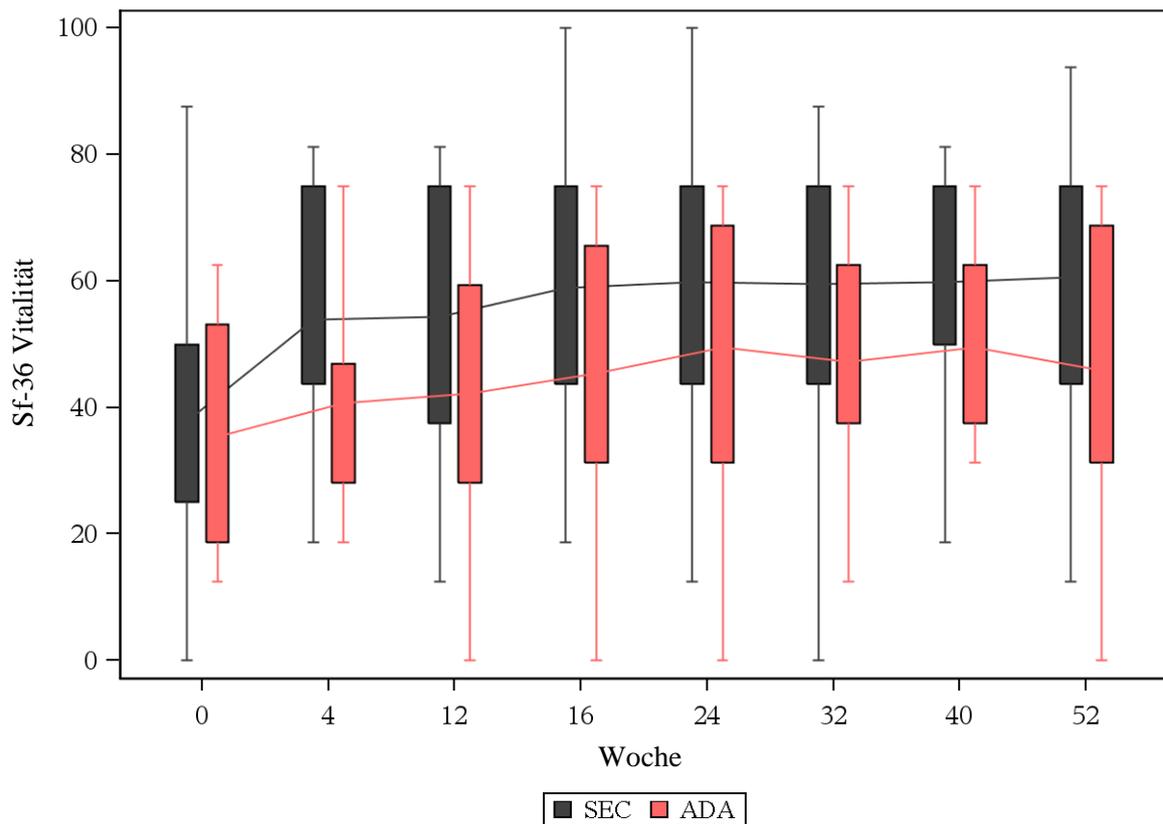


Abbildung 4-35: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 Vitalität für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 50.13)

Der Interaktionstest für den Endpunkt SF-36 Vitalität – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs8007401. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs8007401 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-195).

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt MCS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittelwertdifferenz nach genetischer Variante rs8007401

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>MCS-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b> |                    |                |                                 |        |
| <b>Interaktionstest: p=0,018</b>                  |                    |                |                                 |        |
| <b>Nicht-Träger, N</b>                            | <b>63</b>          | <b>51</b>      |                                 |        |
| N'  | 63                 | 50             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                  | 39,82 (12,14)      | 42,09 (9,89)   |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                         | 47,38 (11,36)      | 47,54 (11,05)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)    | 5,58 (1,08)        | 6,63 (1,22)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 5,75 (1,14)        | 6,60 (1,29)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 5,50 (1,04)        | 6,74 (1,18)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 5,97 (1,22)        | 5,82 (1,40)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 6,24 (1,24)        | 6,82 (1,41)    |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 5,69 (1,19)        | 7,28 (1,37)    |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 7,57 (1,24)        | 7,25 (1,43)    | 0,32 [-3,43; 4,07]              | 0,866  |
| <b>Träger, N</b>                                  | <b>19</b>          | <b>12</b>      |                                 |        |
| N'  | 19                 | 12             |                                 |        |
| Mittelwert zu Studienbeginn (SD)                  | 39,51 (12,36)      | 39,42 (11,29)  |                                 |        |
| Woche 52: Mittelwert (SD)                         | 50,20 (10,20)      | 44,62 (10,28)  |                                 |        |
| Woche 4: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)    | 7,16 (1,97)        | 1,23 (2,49)    |                                 |        |
| Woche 12: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 7,99 (2,06)        | 2,96 (2,61)    |                                 |        |
| Woche 16: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 9,85 (1,88)        | 2,44 (2,38)    |                                 |        |
| Woche 24: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 10,72 (2,20)       | 5,22 (2,78)    |                                 |        |
| Woche 32: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 10,36 (2,22)       | 0,85 (2,85)    |                                 |        |
| Woche 40: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 9,50 (2,13)        | 2,62 (2,73)    |                                 |        |

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA           |        |
|---|--------------------|----------------|---------------------------------|--------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | Mittelwertdifferenz<br>[95%-KI] | p-Wert |
| <b>MCS-Score – Veränderung seit Studienbeginn</b>   |                    |                |                                 |        |
| Woche 52: Mittlere adjustierte Veränderung (SE)   | 10,29 (2,21)       | 4,65 (2,79)    | 5,63 [-1,39; 12,66]             | 0,115  |
| <p>SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n. b.: Nicht bestimmbar; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; Interaktionstest und mittlere adjustierte Veränderung, Mittelwertdifferenz und p-Wert aus MMRM mit Fixed Effects: Behandlung, Besuch, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Behandlung x Besuch, Wert zu Studienbeginn x Besuch, Subgruppe x Besuch, Behandlung x Subgruppe, Behandlung x Subgruppe x Besuch; Subgruppenanalyse wird für Subgruppenfaktoren dargestellt mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe. Zusätzlich wird für kontinuierliche Parameter die Subgruppen Analyse nur dargestellt, falls die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten mindestens 10 pro Subgruppe beträgt.</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 51.13</p> |                    |                |                                 |        |

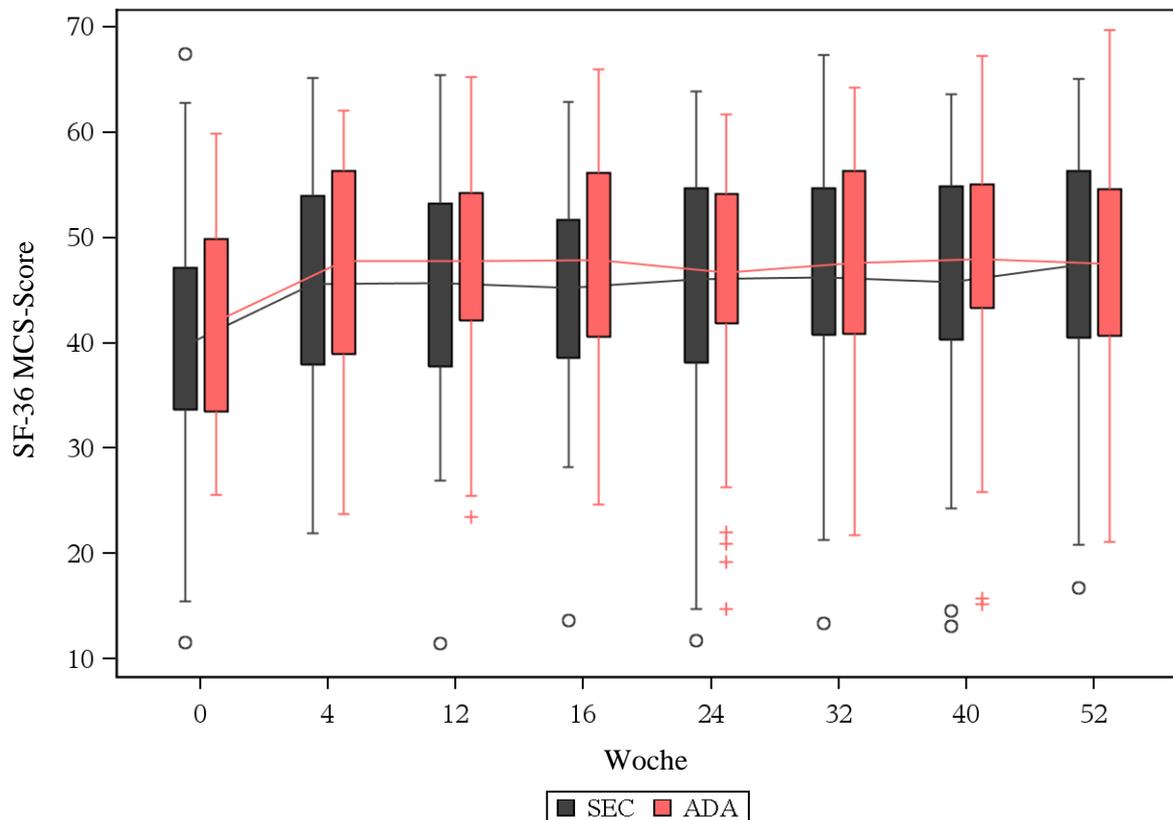


Abbildung 4-36: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 MCS-Score für Nicht-Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 51.13)

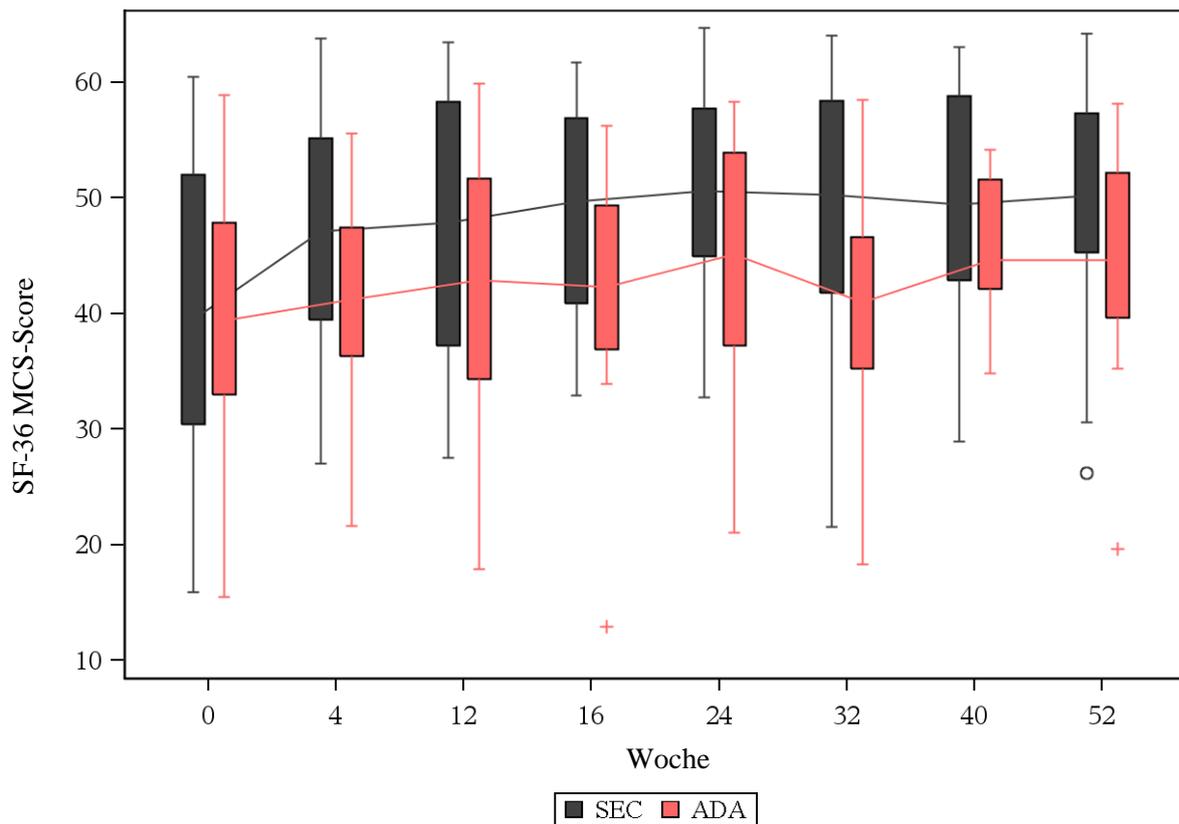


Abbildung 4-37: Zeitverlauf für den Endpunkt SF-36 MCS-Score für Träger der genetischen Variante rs8007401 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

(Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Abbildung 51.13)

Der Interaktionstest für den Endpunkt SF-36 MCS-Score – Veränderung seit Studienbeginn ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs8007401. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs8007401 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-196).

Tabelle 4-197: Ergebnisse für die Endpunkte SF-36 PCS-2,5-Punkte- / 5-Punkte-Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs7349145

|   | Behandlungsgruppen     |                        | Vergleich SEC vs. ADA          |                               |                                    |
|---|------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)         | ADA<br>(N=101)         | OR<br>[95%-KI]<br>p-Wert       | RR<br>[95%-KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95%-KI]<br>p-Wert           |
| <b>Interaktionstest</b>   |                        |                        |                                |                               |                                    |
| SF-36 PCS-2,5-Punkte-Response<br>Woche 52   | p=0,041                |                        |                                |                               |                                    |
| SF-36 PCS-5-Punkte-Response<br>Woche 52   | p=0,043                |                        |                                |                               |                                    |
| <b>Nicht-Träger (N)</b>   | <b>71</b>              | <b>53</b>              |                                |                               |                                    |
| SF-36 PCS-2,5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%)   | 66<br>49,36<br>(69,52) | 44<br>43,79<br>(82,62) | 0,50<br>[0,20; 1,28]<br>0,149  | 0,84<br>[0,69; 1,03]<br>0,098 | -0,131<br>[-0,285; 0,023]<br>0,095 |
| SF-36 PCS-5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%)   | 66<br>40,87<br>(57,56) | 44<br>36,63<br>(69,11) | 0,62<br>[0,28; 1,38]<br>0,242  | 0,83<br>[0,63; 1,10]<br>0,205 | -0,115<br>[-0,294; 0,063]<br>0,204 |
| <b>Träger (N)</b>   | <b>13</b>              | <b>10</b>              |                                |                               |                                    |
| SF-36 PCS-2,5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%)   | 13<br>10,00<br>(76,92) | 10<br>4,00<br>(40,00)  | 4,23<br>[0,68; 26,11]<br>0,121 | 1,92<br>[0,85; 4,35]<br>0,116 | 0,369<br>[-0,011; 0,750]<br>0,057  |
| SF-36 PCS-5-Punkte-Response<br>Woche 52, N' n (%)   | 13<br>9,00<br>(69,23)  | 10<br>3,00<br>(30,00)  | 4,77<br>[0,79; 28,87]<br>0,089 | 2,31<br>[0,84; 6,36]<br>0,106 | 0,392<br>[0,013; 0,771]<br>0,042   |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert; N-N': Anzahl der durch Multiple Imputation ersetzten Werte. Aufgrund der Methodik der Multiplen Imputation ergibt sich in der Regel keine ganze Zahl von Patienten mit Response, daher ist n als Dezimalzahl dargestellt. n (%): Anzahl und Anteil an Patienten mit Ereignis KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n. b.: Nicht bestimmbar OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR aus logistischem Regressionsmodell mit den Prediktoren Behandlung, Gewicht, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe. RR und RD direkt berechnet ohne Adjustierung innerhalb der Subgruppen. Alle Ergebnisse sind über MI zusammengefasst: n und % sind über alle Imputationen gemittelt. P-Werte der Interaktionstests, Schätzer, KIs und p-Werte von OR, RR und RD sind zusammengefasst mittels Rubin's Rule, OR und RR auf einer log-Skala mit anschließender Rück-Transformation. Alle KIs und p-Werte sind vom Wald-Typ. |                        |                        |                                |                               |                                    |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 54.14   |                        |                        |                                |                               |                                    |

Die Interaktionstests für die Endpunkte SF-36 PCS-2,5-Punkte- / 5-Punkte-Response ergaben jeweils einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs7349145. Bei Trägern und Nicht-Trägern der genetischen Variante rs7349145 kein statistisch signifikanter Unterschied im Relativen Risiko zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-197).

**4.3.1.3.2.9 UE**

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs111937633 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                     |
|---|--------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert            |
| N'  | 81                 | 67             |                               |                               |                                     |
| Nicht-Träger, N   | 30                 | 33             |                               |                               |                                     |
| Träger, N   | 51                 | 34             |                               |                               |                                     |
| <b>UE</b>   |                    |                |                               |                               |                                     |
| Interaktionstest  | p=0,029            |                |                               |                               |                                     |
| Nicht-Träger, n (%)   | 18 (60,0)          | 30 (90,9)      | 0,15<br>[0,04; 0,60]<br>0,003 | 0,66<br>[0,48; 0,90]<br>0,009 | -0,309<br>[-0,510; -0,108]<br>0,003 |
| Träger, n (%)   | 35 (68,6)          | 24 (70,6)      | 0,91<br>[0,35; 2,35]<br>0,847 | 0,97<br>[0,73; 1,29]<br>0,847 | -0,020<br>[-0,219; 0,180]<br>0,847  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit den Prädiktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe, p-Wert von Likelihood-Ratio Test. Ist der Interaktionstest n.b.: OR (mit Wald KI) aus separaten logistischen Regressionsmodellen für jede Subgruppe mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert) innerhalb der Subgruppen. |                    |                |                               |                               |                                     |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.10.1  |                    |                |                               |                               |                                     |

Der Interaktionstest für den Endpunkt UE-Gesamtrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs111937633. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Nicht-Trägern der genetischen Variante rs111937633. Bei Trägern der genetischen Variante war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-198).

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs8007401 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA          |                               |                                     |
|---|--------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert       | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert            |
| N'  | 82                 | 63             |                                |                               |                                     |
| Nicht-Träger, N   | 63                 | 51             |                                |                               |                                     |
| Träger, N   | 19                 | 12             |                                |                               |                                     |
| <b>UE</b>   |                    |                |                                |                               |                                     |
| Interaktionstest  | p=0,033            |                |                                |                               |                                     |
| Nicht-Träger, n (%)   | 40 (63,5)          | 43 (84,3)      | 0,32<br>[0,13; 0,81]<br>0,011  | 0,75<br>[0,60; 0,94]<br>0,012 | -0,208<br>[-0,363; -0,053]<br>0,009 |
| Träger, n (%)   | 16 (84,2)          | 8 (66,7)       | 2,67<br>[0,48; 14,90]<br>0,260 | 1,26<br>[0,81; 1,97]<br>0,303 | 0,175<br>[-0,138; 0,489]<br>0,272   |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit den Prädiktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe, p-Wert von Likelihood-Ratio Test. Ist der Interaktionstest n.b.: OR (mit Wald KI) aus separaten logistischen Regressionsmodellen für jede Subgruppe mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert) innerhalb der Subgruppen. |                    |                |                                |                               |                                     |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.13.1  |                    |                |                                |                               |                                     |

Der Interaktionstest für den Endpunkt UE-Gesamtrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs8007401. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Nicht-Trägern der genetischen Variante rs8007401. Bei Trägern der genetischen Variante war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-199).

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischem Varianten-Score – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                     |
|---|--------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert            |
| N'  | 85                 | 67             |                               |                               |                                     |
| Niedriger Score, N  | 22                 | 26             |                               |                               |                                     |
| Hoher Score, N  | 63                 | 41             |                               |                               |                                     |
| UE  |                    |                |                               |                               |                                     |
| Interaktionstest  | p=0,030            |                |                               |                               |                                     |
| Niedriger Score, n (%)  | 13 (59,1)          | 24 (92,3)      | 0,12<br>[0,02; 0,64]<br>0,005 | 0,64<br>[0,44; 0,92]<br>0,017 | -0,332<br>[-0,562; -0,103]<br>0,005 |
| Hoher Score, n (%)  | 44 (69,8)          | 30 (73,2)      | 0,85<br>[0,35; 2,04]<br>0,713 | 0,95<br>[0,75; 1,22]<br>0,711 | -0,033<br>[-0,210; 0,143]<br>0,712  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit den Prädiktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe, p-Wert von Likelihood-Ratio Test. Ist der Interaktionstest n.b.: OR (mit Wald KI) aus separaten logistischen Regressionsmodellen für jede Subgruppe mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert) innerhalb der Subgruppen. |                    |                |                               |                               |                                     |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 15.1  |                    |                |                               |                               |                                     |

Der Interaktionstest für den Endpunkt UE-Gesamtrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den genetischen Varianten-Score. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit niedrigem Score. Bei Patienten mit hohem Score war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-200).

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach genetischer Variante rs12065362 – Häufigkeiten und Effektschätzer

|   | Behandlungsgruppen |                | Vergleich SEC vs. ADA         |                               |                                     |
|---|--------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|   | SEC<br>(N=110)     | ADA<br>(N=101) | OR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RR<br>[95% KI]<br>p-Wert      | RD<br>[95% KI]<br>p-Wert            |
| N'  | 85                 | 67             |                               |                               |                                     |
| Nicht-Träger, N   | 30                 | 31             |                               |                               |                                     |
| Träger, N   | 55                 | 36             |                               |                               |                                     |
| UE  |                    |                |                               |                               |                                     |
| Interaktionstest  | p=0,032            |                |                               |                               |                                     |
| Nicht-Träger, n (%)   | 18 (60,0)          | 28 (90,3)      | 0,16<br>[0,04; 0,65]<br>0,005 | 0,66<br>[0,49; 0,91]<br>0,011 | -0,303<br>[-0,507; -0,099]<br>0,004 |
| Träger, n (%)   | 39 (70,9)          | 26 (72,2)      | 0,94<br>[0,37; 2,38]<br>0,892 | 0,98<br>[0,75; 1,28]<br>0,892 | -0,013<br>[-0,202; 0,176]<br>0,892  |
| SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; Interaktionstest und OR (mit Wald KI) aus logistischem Regressionsmodell mit den Prädiktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe, p-Wert von Likelihood-Ratio Test. Ist der Interaktionstest n.b.: OR (mit Wald KI) aus separaten logistischen Regressionsmodellen für jede Subgruppe mit Behandlung als Prädiktor, p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test. RR und RD direkt berechnet (mit Wald KI und p-Wert) innerhalb der Subgruppen. |                    |                |                               |                               |                                     |
| Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle 17.1  |                    |                |                               |                               |                                     |

Der Interaktionstest für den Endpunkt UE-Gesamtrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die genetische Variante rs12065362. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Nicht-Trägern der genetischen Variante rs12065362. Bei Trägern der genetischen Variante war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-201).

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

CAIN457F2366 (EXCEED):

- Studienbericht (84)
- Registereinträge (81-83)
- Publikation (85)

#### 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- 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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **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 4-202: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. |              |  |            |            |            |

#### 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 drei 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 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien    | Studie | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|-------------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicht zutreffend. |        |              |                             |                             |                             |

*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 4-204: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |

*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 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <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 |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*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 4-206: 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) |
|-------------------|--|
| Nicht zutreffend. |  |

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

*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.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*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).*

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-207: 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 |                                       |                         |
| Nicht zutreffend. |                                    |  |             |                      |                                       |                         |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-208: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| <b>Studie</b>     | <b>&lt;Mortalität&gt;</b> | <b>&lt;Gesundheits-<br/>bezogene<br/>Lebensqualität&gt;</b> | <b>&lt;Endpunkt&gt;</b> | <b>&lt;Endpunkt&gt;</b> | <b>&lt;Endpunkt&gt;</b> |
|-------------------|---------------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nicht zutreffend. |                           |   |                         |                         |                         |

#### **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 4-209: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| <b>Studie</b>     | <b>Operationalisierung</b> |
|-------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend. |                            |

*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 4-210: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie            | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adequate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|-------------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| Nicht zutreffend. |                                |  |  |                            |

*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.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).*

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-211: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. |              |  |            |            |            |

##### 4.3.2.3.3.1 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.

##### 4.3.2.3.3.2 <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 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie            | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. |                     |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*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).*

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 Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zVT Adalimumab wurde eine randomisierte kontrollierte Studie der Evidenzstufe 1b, die EXCEED-Studie, eingeschlossen. Diese Studie ist für die Teilpopulation a1 (Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Psoriasis) der vom G-BA festgelegten Subpopulation a (Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) relevant und entspricht hinsichtlich der Studiendauer (52 Wochen) und der Art der Intervention (Secukinumab und Adalimumab) den Einschlusskriterien wie in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant und valide.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die Teilpopulation a1 der EXCEED-Studie herangezogen. Dabei handelt es sich um Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Studienbeginn. Für diese Patienten kommt laut Fachinformation von Cosentyx® die in der EXCEED-Studie verwendete Dosierung von 300 mg in Frage (1).

Um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei welcher Patienten, bei denen lediglich eine Unverträglichkeit gegenüber DMARDs vorlag, ausgeschlossen wurden (siehe 4.2.5.4).

Die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Secukinumab in der Auswertung der Endpunkte PASI75-Response, PASI90-Response, PASI  $\leq$  3 und DLQI sind sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse<sup>27</sup> vergleichbar und können somit als robuste Ergebnisse betrachtet werden (Tabelle 4-173). Die statistisch signifikanten Effekte in der Hauptanalyse zugunsten von Secukinumab bei den Endpunkten PASI100-Response und SF-36 MCS-5-Punkte-Response sind in der Sensitivitätsanalyse nicht mehr signifikant, was durch die geringere Power der kleineren Population bedingt sein kann.

Das Verzerrungspotenzial ist sowohl studienspezifisch als auch bei der Mehrzahl der Endpunkte niedrig und somit die Studienqualität hoch. Die Aussagekraft der oben genannten RCT ist daher sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT als Hinweis auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

---

<sup>27</sup> Die detaillierten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse befinden sich in Anhang 2 zu Modul 4B.

#### 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.*

#### **Teilpopulation a1 der Subpopulation a**

Für Secukinumab ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in der Teilpopulation a1 sowie in der Population, welche für die Sensitivitätsanalyse herangezogen wurde.

#### ***Ergebnisse zur Mortalität***

In der Teilpopulation a1 der EXCEED-Studie traten keine Todesfälle auf.

#### ***Ergebnisse zur Morbidität***

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab zeigten sich bei folgendem Endpunkt (Tabelle 4-213):

- PASI:

Unter Secukinumab erreichten die Patienten eine statistisch signifikant höhere Reduktion des PASI als unter Adalimumab (MW-Differenz = -1,96, p-Wert < 0,001). Zudem erreichten unter Secukinumab statistisch signifikant mehr Patienten eine PASI75-Response (RR = 1,34, p-Wert < 0,001), eine PASI90-Response (RR = 1,56, p-Wert < 0,001) sowie eine PASI100-Response (RR = 1,64, p-Wert = 0,021). Einen absoluten PASI-Wert  $\leq 3$  erreichten ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten unter Secukinumab (RR = 1,31, p-Wert = 0,002) im Vergleich zu Adalimumab.

Bei allen anderen erhobenen Endpunkten zur Morbidität ergaben sich – wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-213: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

| <b>EXCEED-Studie<br/>Endpunkt/Operationalisierung</b> | <b>Effektschätzer<br/>[95%-KI]<br/>(SEC vs. ADA)</b> | <b>p-Wert</b>    |
|---|--|------------------|
| PASI, Veränderung seit Studienbeginn                  | MW-Differenz = -1,96<br>[-2,97; -0,95]               | <b>&lt;0,001</b> |
| PASI75-Response, Woche 52                             | RR = 1,34<br>[1,14; 1,57]                            | <b>&lt;0,001</b> |
| PASI90-Response, Woche 52                             | RR = 1,56<br>[1,21; 2,01]                            | <b>&lt;0,001</b> |
| PASI100-Response, Woche 52                            | RR = 1,64<br>[1,08; 2,50]                            | <b>0,021</b>     |
| PASI $\leq 3$ , Woche 52                              | RR = 1,31<br>[1,10; 1,56]                            | <b>0,002</b>     |

SEC: Secukinumab, ADA: Adalimumab; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus; MW-Differenz: Mittelwertdifferenz; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko  
Quelle: Abschnitt 4.3.1.3

### ***Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-214):

- DLQI:

Unter Secukinumab erreichten die Patienten eine statistisch signifikant höhere Reduktion des DLQI als unter Adalimumab (MW-Differenz = -1,98, p-Wert = 0,012) und somit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

- SF-36 MCS-5-Punkte-Response:

Unter Secukinumab erreichten signifikant mehr Patienten eine MCS-5-Punkte-Response als unter Adalimumab (RR = 1,39, p-Wert = 0,018) und somit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei allen anderen erhobenen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich – wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| <b>EXCEED-Studie<br/>Endpunkt/Operationalisierung</b>  | <b>Effektschätzer<br/>[95%-KI]<br/>(SEC vs. ADA)</b> | <b>p-Wert</b> |
|--|--|---------------|
| DLQI, Veränderung seit Studienbeginn   | MW-Differenz = -1,98<br>[-3,52; -0,44]               | <b>0,012</b>  |
| SF-36 MCS-5-Punkte-Response, Woche 52  | RR = 1,39<br>[1,06; 1,83]                            | <b>0,018</b>  |
| SEC: Secukinumab, ADA: Adalimumab; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus; MW-Differenz: Mittelwertdifferenz; DLQI: Dermatology Life Quality Index; SF-36: Short Form Health Survey 36; MCS: Mental Component Summary [mentaler Summenscore]; RR: Relatives Risiko<br>Quelle: Abschnitt 4.3.1.3 |  |               |

### **Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit**

- Unerwünschte Ereignisse:

Die Auswertungen der UE, SUE und Abbrüche wegen UE zeigten – wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. Bei der Auswertung der UE nach Schweregrad ergab sich ein Vorteil zugunsten von Secukinumab bei den UE des Schweregrads mittel (RR = 0,60, p-Wert = 0,028). Bei der Auswertung nach SOC und PT ergab sich ein Vorteil zugunsten von Adalimumab in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* des Schweregrads *leicht* (RR = 1,38, p-Wert = 0,042). In dem von dieser SOC umfassten PT *Nasopharyngitis gesamt* und des Schweregrads *leicht* ergaben sich jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Adalimumab (R= 1,91, p-Wert = 0,045; RR = 2,55, p-Wert = 0,010). Bei den *Infektionen der oberen Atemwege* des Schweregrads *leicht* (UE von besonderem Interesse) ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab (RR = 1,54, p-Wert = 0,041) (Tabelle 4-215).

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse

| <b>EXCEED-Studie<br/>Endpunkt/Operationalisierung</b>  | <b>RR<br/>[95%-KI]<br/>(SEC vs. ADA)</b> | <b>p-Wert</b> |
|--|--|---------------|
| <b><i>UE nach SOC und PT und Schweregrad</i></b>   |  |               |
| UE gesamt des Schweregrads mittel  | 0,60<br>[0,38; 0,95]                     | <b>0,028</b>  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen des Schweregrads leicht (SOC)  | 1,38<br>[1,01; 1,88]                     | <b>0,042</b>  |
| Nasopharyngitis (PT)   | 1,91<br>[1,02; 3,60]                     | <b>0,045</b>  |
| Nasopharyngitis des Schweregrads leicht (PT)   | 2,55<br>[1,25; 5,20]                     | <b>0,010</b>  |
| <b><i>UE von besonderem Interesse</i></b>  |  |               |
| Infektion der oberen Atemwege des Schweregrads leicht  | 1,54<br>[1,02; 2,34]                     | <b>0,041</b>  |
| SEC: Secukinumab, ADA: Adalimumab; KI: Konfidenz-Intervall; vs.: versus; MW-Differenz: Mittelwertdifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term.<br>Quelle: Abschnitt 4.3.1.3 |  |               |

### ***Subgruppenanalysen***

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Krankheits Schwere, mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (Definition in den USA<sup>28</sup>), Lymphozytenzahl bei Studienbeginn, Enthesitis bei Studienbeginn und genetische Varianten (Tabelle 4-216). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-216: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (statistisch signifikante Interaktionstests)

| <b>Endpunkt / Subgruppenmerkmal</b>                  | <b>Interaktionstest</b> | <b>Subgruppen</b> |          |
|--|-------------------------|-------------------|----------|
| <b>BSA<sup>a</sup></b>                               |                         |                   |          |
| <b>Mittelschwere bis schwere Psoriasis</b>           |                         | Nein              | Ja       |
| BSA – Veränderung seit Studienbeginn (SEC vs. ADA)   | 0,034                   | =                 | +        |
| <b>hsCRP<sup>b</sup></b>                             |                         |                   |          |
| <b>Geschlecht</b>                                    |                         | Männlich          | Weiblich |
| hsCRP – Veränderung seit Studienbeginn (SEC vs. ADA) | 0,027                   | =                 | =        |

<sup>28</sup> BSA  $\geq$  10 % und PASI  $\geq$  12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt / Subgruppenmerkmal   | Interaktionstest | Subgruppen           |                        |
|--|------------------|----------------------|------------------------|
| <b>HAQ-DI</b>  |                  |                      |                        |
| <b>Krankheitsschwere</b><br>HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ )<br>(SEC vs. ADA)                                       | 0,003            | PASDAS < 5,4<br>+    | PASDAS $\geq 5,4$<br>= |
| <b>Genetische Variante rs10609046</b><br>HAQ-DI-Verbesserung ( $\geq 0,3 / 0,35$ )<br>(SEC vs. ADA)                          | 0,037            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |
| <b>Daktylitis</b>  |                  |                      |                        |
| <b>Genetischer Varianten-Score</b><br>LDI <sup>c</sup> – Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)                     | 0,028            | Niedriger Score<br>= | Hoher Score<br>=       |
| <b>Alter</b><br>Dactylitis Count (SEC vs. ADA)   | 0,002            | < 65 Jahre<br>=      | $\geq 65$ Jahre<br>-   |
| <b>PASI</b>  |                  |                      |                        |
| <b>Alter</b><br>PASI90-Response (SEC vs. ADA)  | 0,034            | < 65 Jahre<br>+      | $\geq 65$ Jahre<br>=   |
| PASI100-Response (SEC vs. ADA)   | 0,007            | +                    | =                      |
| <b>Enthesitis bei Studienbeginn</b><br>PASI100-Response (SEC vs. ADA)  | 0,039            | Nein<br>+            | Ja<br>=                |
| <b>Genetische Variante rs11726476</b><br>PASI $\leq 3$ (SEC vs. ADA)   | 0,043            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>Genetische Variante rs11721988</b><br>PASI $\leq 3$ (SEC vs. ADA)   | 0,043            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>SJC / TJC</b>   |                  |                      |                        |
| <b>Genetische Variante rs11726476</b><br>SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)                             | 0,036            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>Genetische Variante rs11721988</b><br>SJC28 – Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)                             | 0,036            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=            |
| <b>ACR-Response</b>  |                  |                      |                        |
| <b>Genetische Variante rs10609046</b><br>ACR70-Response (SEC vs. ADA)  | 0,041            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |
| <b>Genetische Variante rs7787032</b><br>ACR70-Response (SEC vs. ADA)   | 0,027            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |
| <b>FACIT-Fatigue</b>   |                  |                      |                        |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>FACIT-Fatigue-Score – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)                | 0,030            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |
| <b>SF-36</b>   |                  |                      |                        |
| <b>Enthesitis bei Studienbeginn</b><br>SF-36 soziale Funktionsfähigkeit –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA) | 0,033            | Nein<br>=            | Ja<br>+                |
| <b>Genetische Variante rs7787032</b><br>SF-36 körperliche Schmerzen –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)     | 0,048            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=            |

| Endpunkt / Subgruppenmerkmal   | Interaktionstest | Subgruppen           |                  |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>SF-36 emotionale Rollenfunktion –<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)   | 0,025            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| SF-36 Vitalität – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)  | 0,022            | =                    | =                |
| SF-36 MCS – Veränderung seit<br>Studienbeginn (SEC vs. ADA)  | 0,018            | =                    | =                |
| <b>Genetische Variante rs7349145</b><br>SF-36 PCS – 2,5-Punkte-Response<br>(SEC vs. ADA)   | 0,041            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| SF-36 PCS – 5-Punkte-Response<br>(SEC vs. ADA)   | 0,043            | =                    | =                |
| <b>WPAI-GH</b>   |                  |                      |                  |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>WPAI-GH –Aktivitätsbeeinträchtigung–<br>Veränderung seit Studienbeginn<br>(SEC vs. ADA)  | 0,048            | Nicht-Träger<br>=    | Träger<br>=      |
| <b>UE</b>  |                  |                      |                  |
| <b>Genetische Variante rs111937633</b><br>UE (SEC vs. ADA)   | 0,029            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=      |
| <b>Genetische Variante rs8007401</b><br>UE (SEC vs. ADA)   | 0,033            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=      |
| <b>Genetischer Varianten-Score</b><br>UE (SEC vs. ADA)   | 0,030            | Niedriger Score<br>+ | Hoher Score<br>= |
| <b>Genetische Variante rs12065362</b><br>UE (SEC vs. ADA)  | 0,032            | Nicht-Träger<br>+    | Träger<br>=      |
| <p>SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; BSA: Body Surface Area [Betroffene Körperoberfläche]; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SJC / TJC: Swollen Joint Count / Tender Joint Count; ACR: American College of Rheumatology; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Disease; SF-36: Short Form Health Survey 36; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment-General Health; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Die Ergebnisse zum Endpunkt BSA werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da im PASI die von Psoriasis befallene Körperoberfläche bereits in stärkerer Differenzierung enthalten ist.</p> <p>b: Die Ergebnisse zum Endpunkt hsCRP werden im Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt, da er als Laborparameter nicht patientenrelevant ist.</p> <p>c: Da der Tender Dactylitis Count (TDC) Bestandteil des PASDAS ist, wurde er als gesonderte Variable ausgewertet. Der TDC ist in stärkerer Differenzierung bereits im LDI enthalten und liefert somit keine zusätzliche Information. Die Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber inklusiver der zugehörigen Subgruppenanalysen in Anhang 1 zu Modul 4B dargestellt. Es ergaben sich zwei signifikante Interaktionstests für den TDC. Die Ergebnisse hierzu im Detail sind in Tabelle 59.2 und Tabelle 59.15 des Anhangs 1 zu Modul 4B zu finden. Von einer Effektmofifikation wird nicht ausgegangen. Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war.</p> <p>+ Secukinumab signifikant überlegen (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>= Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (<math>p \geq 0,05</math>).</p> <p>– Secukinumab signifikant unterlegen (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Quelle: Abschnitt 4.3.1.3</p> |                  |                      |                  |

**Schlussfolgerung zum Zusatznutzen in der Teilpopulation a1 der Subpopulation a**

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab in den Endpunkten *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Sicherheit und Verträglichkeit* in Tabelle 4-217 dargestellt.

Tabelle 4-217: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

| <b>EXCEED-Studie<br/>Endpunkt/Operationalisierung</b>   | <b>Zusatznutzen<br/>Secukinumab vs.<br/>Adalimumab</b> |
|---|--|
| <b><i>Mortalität</i></b>  |  |
| Gesamtmortalität <sup>a</sup>   | =  |
| <b><i>Morbidität</i></b>  |  |
| PASI, Veränderung seit Studienbeginn  | +  |
| PASI75-Response, Woche 52   | +  |
| PASI90-Response, Woche 52   | +  |
| PASI100-Response, Woche 52  | +  |
| PASI ≤ 3, Woche 52  | +  |
| <b><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></b>  |  |
| DLQI, Veränderung seit Studienbeginn  | +  |
| SF-36 MCS-5-Punkte-Response, Woche 52   | +  |
| <b><i>Sicherheit und Verträglichkeit</i></b>  |  |
| UE des Schweregrads mittel  | +  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen des Schweregrads leicht (SOC)   | -  |
| Nasopharyngitis (PT)  | -  |
| Nasopharyngitis des Schweregrads leicht (PT)  | -  |
| Infektion der oberen Atemwege des Schweregrads leicht (UE von besonderem Interesse)   | -  |
| PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SF-36: Short Form Health Survey 36; MCS: Mental Component Summary (mentaler Summenscore); vs.: versus; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA (Vorzugsbenennung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse).<br>a: Es sind keine Todesfälle in der untersuchten Teilpopulation a1 aufgetreten.<br>+ Secukinumab signifikant überlegen (p < 0,05).<br>= Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p ≥ 0,05).<br>– Secukinumab signifikant unterlegen (p < 0,05). |  |

Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen Secukinumab und Adalimumab zu beobachten. Es sind keine Todesfälle in der Teilpopulation a1 aufgetreten.

Secukinumab ist Adalimumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Secukinumab eine Symptombefreiheit oder eine Abschwächung der schwerwiegenden Hautsymptomatik. Dies konnte sowohl anhand der PASI-Responderaten, als auch anhand des Erreichens eines absoluten PASI-Wertes ≤ 3 gezeigt werden.

Neben der signifikanten Verbesserung der Hautsymptomatik unter Secukinumab zeigte sich eine stärker ausgeprägte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Adalimumab sowohl gemessen anhand des DLQI als auch anhand des mentalen Summenscores des SF-36 in der MCS-5-Punkte-Response.

Die Sicherheit und Verträglichkeit ist für beide Therapien vergleichbar. Die Auswertungen der UE, SUE und Abbrüche wegen UE im Gesamten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. SUE und schwere UE traten in beiden Armen selten auf.

Vorteile für Adalimumab ergaben sich zwar bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, dem PT Nasopharyngitis sowie bei Infektionen der oberen Atemwege des Schweregrads leicht. Allerdings kann hierbei von einem geringfügigen Effekt ausgegangen werden. Die Unterschiede in der Gesamtrate Nasopharyngitis sind hauptsächlich auf Unterschiede bei Nasopharyngitis des Schweregrads leicht zurückzuführen. Außerdem hat dieses PT-Ergebnis einen Einfluss auf die zugehörige SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Die UE, welche häufiger unter Secukinumab auftraten sind leicht, gut behandelbar und im Kontext einer Secukinumab-Therapie bereits bekannt (1).

Zudem ergaben sich bei den UE gesamt des Schweregrads mittel signifikante Vorteile zugunsten von Secukinumab. Bei der detaillierten Betrachtung auf SOC-Ebene traten in diesem Zusammenhang unter Secukinumab in der Mehrzahl der SOC des Schweregrads mittel numerisch weniger UE auf als unter Adalimumab (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Nasopharyngitis, Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems, Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen). Insgesamt betrachtet war die Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab und Adalimumab somit vergleichbar. Das aus anderen Indikationen bekannte gute Sicherheitsprofil von Secukinumab wurde in der EXCEED-Studie bestätigt.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Psoriasis, Lymphozytenzahl, Enthesitis oder genetische Einflüsse.

Die Aussagekraft der randomisierten, kontrollierten Studie, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch. Die Ergebnisse sind für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet und ihre Robustheit wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Die Ergebnisse der Studie lassen sich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung 5. Kapitel §5 Absatz 7 Ziffer 2 vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Die deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigt sich in der Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Adalimumab insbesondere in den signifikant höheren Responderraten des PASI. Unterstützt werden diese durch die Responderraten des SF-36 MCS sowie die beobachtete absolute Verbesserung der Hautsymptomatik und der Lebensqualität. Dies verdeutlicht die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Da bei den Subgruppenanalysen kein konsistenter Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des

therapeutischen Effekts durch die untersuchten Subgruppenmerkmale vorlag, besteht der Zusatznutzen von Secukinumab ohne Einschränkung.

Auf Basis der beobachteten Vorteile in etablierten Maßen der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein *Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen* von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation a1 der Subpopulation a des Anwendungsgebiets PsA. Der Zusatznutzen in der Teilpopulation a1 ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

#### ***Schlussfolgerung zum Zusatznutzen in der Teilpopulation a2 der Subpopulation a***

Es lagen keine Ergebnisse vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation a2 herangezogen werden konnten. Für Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis wird somit kein Zusatznutzen beansprucht.

#### ***Schlussfolgerung zum Zusatznutzen in der Subpopulation b***

Es lagen keine Ergebnisse vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens in der Subpopulation b herangezogen werden konnten. Für Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird somit kein Zusatznutzen beansprucht.

#### **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 4-218: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| <b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>  |  | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|--|--|---------------------------------|
| <b>Subpopulation a:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.                | <b>Teilpopulation a1:</b> Subpopulation a <b>mit</b> gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis | beträchtlich                    |
|  | <b>Teilpopulation a2:</b> Subpopulation a <b>ohne</b> gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis   | Kein Zusatznutzen beansprucht   |
| <b>Subpopulation b:</b> Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. |  | Kein Zusatznutzen beansprucht   |

## **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<sup>29</sup>, Molenberghs 2010<sup>30</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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<sup>31</sup>) 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<sup>32</sup>) 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:

- 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.

---

<sup>29</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>32</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
2. 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 (neues Anwendungsgebiet) vom 2. Juni 2016. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2019-B-048. Secukinumab zur Behandlung der Psoriasis Arthritis - Schreiben vom 07.07.2020. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V. ANR: 2020 - A14-001. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2019-B-048. 2019.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0. 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand 16. Januar 2020. 2020.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 514. Ixekizumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Stand 30.05.2017. 2017.
9. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):936-9.
10. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):811-9.
11. Mease P, Strand V, Gladman D. Functional impairment measurement in psoriatic arthritis: Importance and challenges. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):436-48.
12. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes.* 2003;1:20.
13. Blackmore MG, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Measuring health status in psoriatic arthritis: the Health Assessment Questionnaire and its modification. *J Rheumatol.* 1995;22(5):886-93.
14. Gladman DD, Mease PJ, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Cauli A, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1159-66.
15. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI),

- Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S64-85.
16. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2461-5.
  17. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):673-80.
  18. 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 - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) vom 16. August 2018. 2018.
  19. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):263-73.
  20. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1745-50.
  21. Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):839-52.
  22. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):686-91.
  23. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-12.
  24. Orbai AM, de Wit M, Mease PJ, Callis Duffin K, Elmamoun M, Tillett W, et al. Updating the Psoriatic Arthritis (PsA) Core Domain Set: A Report from the PsA Workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1522-8.
  25. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):147-56.
  26. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017;76:21-37.
  27. Schmid-Ott G, Schallmayer S, Calliess IT. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):547-54.
  28. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis. 2006.
  29. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab vom 27. November 2015. 2015.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Guselkumab vom 17. Mai 2018. 2018.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab vom 22. November 2019. 2019.
33. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii65-ii73.
34. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017. 2017.
35. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(5):405-17.
36. Leung YY, Ogdie A, Orbai AM, Tillett W, Coates LC, Strand V, et al. Classification and Outcome Measures for Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:246.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2019-B-181. 2019.
38. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, et al. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol.* 2011;38(5):898-903.
39. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, et al. Physician's Global Assessment in Psoriatic Arthritis: A Multicenter GRAPPA Study. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1256-62.
40. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii49-54.
41. Mainland D. A Seven-Day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1965;8(2):302-34.
42. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1373-8.
43. Englbrecht M, Wang Y, Ronneberger M, Manger B, Vastesaegeer N, Veale DJ, et al. Measuring joint involvement in polyarticular psoriatic arthritis: an introduction of alternatives. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(7):977-83.
44. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):948-53.
45. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song IH. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. *J Rheumatol.* 2017;44(5):599-608.
46. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, Finzel S, Kampylafka E, Kleyer A, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):632-7.

47. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1441-7.
48. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):811-8.
49. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
50. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40.
51. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):745-57, vii-viii.
52. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):272-7.
53. FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, Mumtaz A, Coates L, Pedersen R, et al. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):358-62.
54. Coates LC, Helliwell PS. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *J Rheumatol.* 2016;43(2):371-5.
55. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-71.
56. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53.
57. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(7):965-9.
58. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):986-91.
59. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1212-7.
60. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2013-20.
61. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9227):385-90.
62. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279-89.

63. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
64. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):351-60.
65. Ali FM, Cueva AC, Vyas J, Atwan AA, Salek MS, Finlay AY, et al. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):577-93.
66. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
67. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, 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.
68. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, 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.
69. The EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
70. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
71. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-36.
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 322. Secukinumab. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 28.08.2015. 2015.
73. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(3):511-7.
74. Ellert U, Kurth BM. [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2004;47(11):1027-32.
75. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.
76. Leung YY, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Minimal important difference and responsiveness to change of the SF-36 in patients with psoriatic arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *J Rheumatol*. 2011;38(9):2077-9.
77. 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 - Baricitinib vom 21. September 2017. 2017.
78. 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 17. August 2017. 2017.
79. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2019.
80. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) Amendment 2: A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered

adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - CAIN457F2366. 15.10.2019. 2019.

81. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Double-blind, Active Control, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy at Week 52 of Secukinumab Monotherapy Compared With Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis - NCT02745080 2020 [zuletzt aktualisiert am 21.05.2020; Zugriff am 06.07.2020]. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745080?term=NCT02745080&draw=2&rank=1>

82. EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-blind, Active Control, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy at Week 52 of Secukinumab Monotherapy Compared With Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis - 2015-004477-32 2020 [Zugriff am 09.07.2020]. Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004477-32>

83. ICTRP. A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - CTRI/2017/10/010015 2020 [zuletzt aktualisiert am 30.06.2020; Zugriff am 06.07.2020]. Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010015>.

84. Novartis. Clinical Study Report: A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - CAIN457F2366. 11.05.2020.

85. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;395(10235):1496-505.

86. Paul-Ehrlich-Institut. Schriftliche Antwort auf Anfrage für nationale Beratung, 18.06.2020. 2020.

87. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 11/2019). 2019.

88. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung (Stand 10/2019). 2019.

89. Kiltz U, Peterlik D, Winkelmann V, Tony HP, Studiengruppe iNdA. Die AQUILA Studie in Deutschland – Daten aus dem klinischen Alltag zur Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit Psoriasis Arthritis – Ergebnisse einer Interimsanalyse. 2019.

90. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Daten der Kerndokumentation 2018. 2018.

91. Regierer AC, Weiss A, Baraliakos X, Zink A, Listing J, Strangfeld A. [RABBIT-SpA: a new disease register for axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol*. 2020;79(2):135-42.

92. Wong SS, 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):451-5.

93. Novartis. Study Reference Manual: CAIN457F2366 - A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered

adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis (EXCEED 1). 24.02.2017. 2017.

94. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):476-88.

95. Yan X, Lee S, Li N. Missing data handling methods in medical device clinical trials. *Journal of biopharmaceutical statistics.* 2009;19(6):1085-98.

**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):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>33</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>33</sup> 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**Suche nach Secukinumab in MEDLINE®:

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to Present |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16. Juni 2020  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 15. Juni 2020   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (92)   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Arthritis, Psoriatic/  | 6070            |
| 2                      | (psoria* adj5 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligo-arthr* or rheumat*)).mp.                  | 12376           |
| 3                      | 1 or 2   | 12376           |
| 4                      | randomized controlled trial.pt.  | 507515          |
| 5                      | randomized.mp.   | 843950          |
| 6                      | placebo.mp.  | 215411          |
| 7                      | or/4-6   | 907307          |
| 8                      | 3 and 7  | 909             |
| 9                      | secukinumab.mp.  | 1077            |
| 10                     | secukinumab.kw.  | 310             |
| 11                     | (ain457 or ain-457).mp.  | 22              |
| 12                     | cosentyx*.mp.  | 31              |
| 13                     | or/9-12  | 1080            |
| 14                     | 8 and 13   | 93              |
| 15                     | remove duplicates from 14  | <b>90</b>       |

Suche nach Secukinumab in Embase:

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE®   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16. Juni 2020   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis 15. Juni 2020  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (92)                                  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp psoriasis arthritis/  | 22201           |
| 2                      | (psoria* adj5 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligo-arthr* or rheumat*)),mp. | 28132           |
| 3                      | 1 or 2  | 28132           |
| 4                      | random*.tw.   | 1540309         |
| 5                      | placebo*.mp.  | 454001          |
| 6                      | double-blind*.tw.   | 209692          |
| 7                      | or/4-6  | 1794480         |
| 8                      | 3 and 7   | 3744            |
| 9                      | exp secukinumab/  | 3409            |
| 10                     | (ain457 or ain-457).mp.   | 200             |
| 11                     | secukinumab.mp.   | 3516            |
| 12                     | 875356-44-8.rn.   | 3008            |
| 13                     | 875356-43-7.rn.   | 3008            |
| 14                     | cosentyx*.mp.   | 166             |
| 15                     | or/9-14   | 3574            |
| 16                     | 8 and 15  | 516             |
| 17                     | remove duplicates from 16   | <b>507</b>      |

Suche nach Secukinumab in COCHRANE Central Register of Controlled Trials:

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | COCHRANE Central Register of Controlled Trials  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16. Juni 2020   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Mai 2019   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keiner  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Arthritis, Psoriatic/   | 427             |
| 2                      | (psoria* adj5 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligo-arthr* or rheumat*)),mp. | 2324            |
| 3                      | 1 or 2  | 2324            |
| 4                      | secukinumab.mp.   | 815             |
| 5                      | secukinumab.kw.   | 179             |
| 6                      | (ain457 or ain-457).mp.   | 160             |
| 7                      | cosentyx*.mp.   | 46              |
| 8                      | or/4-7  | 856             |
| 9                      | 3 and 8   | 275             |
| 10                     | remove duplicates from 9  | <b>264</b>      |

**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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Suche nach Secukinumab in Clinical Trials.gov:

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Studienregister</b>   | ClinicalTrials.gov   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>  |
| <b>Datum der Suche</b>   | 17. Juni 2020  |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Expert search  |
| <b>Suchstrategie</b>     | (secukinumab OR cosentyx OR ain457) AND (Psoriasis OR psoriatic) AND (Arthritis OR arthropathy OR arthropathies) |
| <b>Treffer</b>           | <b>31</b>  |

Suche nach Secukinumab in EU Clinical Trials Register:

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studienregister</b>   | EU Clinical Trials Register   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>                         |
| <b>Datum der Suche</b>   | 17. Juni 2020   |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Suchzeile   |
| <b>Suchstrategie</b>     | (ain457 OR secukinumab OR cosentyx ) AND (psoriasis OR psoriatic) AND (arthritis OR arthropathy OR arthropathies) |
| <b>Treffer</b>           | <b>27</b>   |

Suche nach Secukinumab in International Clinical Trials Registry Platform:

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studienregister</b>   | International Clinical Trials Registry Platform   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>   |
| <b>Datum der Suche</b>   | 17. Juni 2020 <sup>a</sup>  |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Advanced Search   |
| <b>Suchstrategie</b>     | secukinumab AND arthritis OR ain457 AND arthritis OR secukinumab AND jpsa OR ain457 AND jpsa OR secukinumab AND psa OR ain457 and psa OR secukinumab AND arthropathy OR ain457 AND arthropathy OR secukinumab AND arthropathies OR AIN457 AND arthropathies |
| <b>Treffer</b>           | <b>191</b> (für 61 Studien) <sup>a</sup>  |

a: Suche in ICTRP unter Vorbehalt der technischen Probleme im Zusammenhang mit der COVID-19- Pandemie: Auf der Homepage wird auf die Nicht-Verfügbarkeit des Registers hingewiesen (<https://www.who.int/ictrp/search/en/>).

Die Recherche auf der Homepage wurde wiederholt versucht, jedoch war am 17. Juni 2020 nur ein Download der 61 Hauptstudien möglich. Diese, sowie das Ergebnis einer Zwischensuche vom 01.08.2019, flossen in die Auswertung ein. **Da nicht das gesamte Ergebnis heruntergeladen werden konnte, kommt es zu Abweichungen in der dokumentierten und tatsächlichen Trefferzahl.**

**International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)**

**The ICTRP Search Portal**

**Important information related to the COVID-19 outbreak!**

Due to heavy traffic generated by the COVID-19 outbreak, the ICTRP Search Portal is not responding from outside WHO temporarily. A new search platform is needed to be able to cope with the high load. Please subscribe to the ICTRP listserv if you wish to be notified when the search portal is working again. Information on how to subscribe can be found on the same page below.


**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. | Volltext  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
| 1   | Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Reich K, Andersson M, Abrams K, et al. Secukinumab demonstrates consistent safety over long-term exposure in patients with psoriatic arthritis and moderate to severe plaque psoriasis: Updated pooled safety analyses. Intern Med J. 2018;48:15.   | Keine Volltextpublikation |
| 2   | Wu D, Wong P, Cheung C, Ng S-C, Tam L-S. Immunogenicity of novel interleukin inhibitor in chronic immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2018;21:21.  | Keine Volltextpublikation |
| 3   | J Bilal, IB Riaz, MU Kamal, M Elyan, D Sudano, MA Khan. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. [Review] JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2018;24:6.   | Andere Vergleichstherapie |
| 4   | Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, Blauvelt A, Reich K, Deodhar A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in patients treated with secukinumab: pooled analysis of 21 randomized controlled Phase III and IV clinical trials of psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis Incidence of inflammatory bowel disease in patients treated with secukinumab: pooled analysis of 21 randomized controlled Phase III and IV clinical trials of psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2018;Conference:Maui Derm 2018. United States. 11(5 Supplement 1):S26. | Keine Volltextpublikation |
| 5   | SM Whitlock, CW Enos, AW Armstrong, A Gottlieb, RG Langley, M Lebwohl, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. [Review] J Am Acad Dermatol. 2018;78:383.   | Andere Vergleichstherapie |
| 6   | Ureyen SB, Ivory C, Kalyoncu U, Karsh J, Aydin SZ. What does evidence-based medicine tell us about treatments for different subtypes of psoriatic arthritis? A systematic literature review on randomized controlled trials. Rheumatology Advances in Practice. 2018;2:1.   | Andere Vergleichstherapie |
| 7   | Maharaj AB, Chandran V. Treatment of psoriatic arthritis with traditional DMARD's and novel therapies: approaches and recommendations. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13:319.  | Narrativer Review         |
| 8   | S Venegas-Iribarren, R Andino-Navarrete. Is secukinumab effective for psoriatic arthritis with insufficient response to initial treatment?. [Review] [Spanish, English] Es efectivo el secukinumab para la artritis psoriatica que no responde a tratamiento inicial? Medwave. 2017;17:e7101.   | Andere Vergleichstherapie |
| 9   | F Cantini, L Niccoli, C Nannini, E Cassara, O Kaloudi, Favalli E Giulio, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic  | Andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Volltext   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
|     | arthritis, and ankylosing spondylitis. [Review] Semin Arthritis Rheum. 2017;47:183.  |                           |
| 10  | P Ungprasert, C Thongprayoon, JM 3rd Davis. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016;45:428.   | Andere Vergleichstherapie |
| 11  | AB Gottlieb, RG Langley, S Philipp, B Sigurgeirsson, A Blauvelt, R Martin, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. Journal of Drugs in Dermatology: JDD. 2015;14:821.  | Andere Population         |
| 12  | GH Kingsley, DL Scott. Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis - a systematic review. [Review] Psoriasis : Targets And Therapy. 2015;5:71.  | Andere Vergleichstherapie |
| 13  | Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. J Rheumatol. 2014;41:2273.   | Andere Vergleichstherapie |
| 14  | Felquer MLA, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A systematic review. J Rheumatol. 2014;41:2277.   | Andere Vergleichstherapie |
| 15  | Philipp S, Papavassilis C, Notter M, Fretzin S. Secukinumab effect on functional ability in subjects with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A subanalysis from the FIXTURE study. J Am Acad Dermatol. 2014;70:AB185.  | Keine Volltextpublikation |
| 16  | Sigurgeirsson B, Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Martin RLM, Papavassilis C, et al. Effect of secukinumab on psoriasis symptoms and physical functioning compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A subanalysis from the phase 3 fixture study. Scand J Rheumatol. 2014;43:64. | Keine Volltextpublikation |
| 17  | Gottlieb A, Langley R, Philipp S, Martin R, Papavassilis C, Mpofu S. Improvement in psoriasis symptoms and physical functioning with secukinumab compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: Results of a subanalysis from the phase 3 fixture study. Arthritis Rheum. 2013;65:3322.              | Keine Volltextpublikation |
| 18  | Van DenBergWB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 A-Focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. Semin Arthritis Rheum. 2013;43:158.  | Andere Population         |
| 19  | Kerschbaumer, A, Smolen, JS, Dougados, M, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2020;79:778.  | Andere Vergleichstherapie |
| 20  | Simons, N, Degboe, Y, Barnetche, T, et al. Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes. Clin Exp Rheumatol. 2020;38:508.   | Andere Vergleichstherapie |
| 21  | Gottlieb, AB, Mease, PJ, Kirkham, B, et al. Secukinumab Efficacy in Psoriatic Arthritis: Machine Learning and Meta-analysis of Four Phase 3 Trials. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2020;1:.  | Andere Vergleichstherapie |
| 22  | Orbai, AM, McInnes, IB, Coates, LC, et al. Effect of Secukinumab on the Different GRAPPA-OMERACT Core Domains in Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis of 2049 Patients. J Rheumatol. 2020;47:854.  | Andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Volltext   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
| 23  | Burisch, J, Eigner, W, Schreiber, S, et al. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15:..   | Andere Vergleichstherapie |
| 24  | Reich, K, Warren, RB, Coates, LC, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in the treatment of the multiple manifestations of psoriatic disease. [Review] Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology. 2019;1:.. | Andere Vergleichstherapie |

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
| 1   | Ultrasound Enthesitis Response in Psoriatic Arthritis. 2019. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955861</a>   | Keine RCT                 |
| 2   | An Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Patients With Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis Related Arthritis (ERA). 2018. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769168">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769168</a>  | Keine RCT                 |
| 3   | PsA Secukinumab XCT Structural Progression Study. 2018. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623867</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 4   | Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 2017. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066609">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066609</a>   | Andere Population         |
| 5   | Study of efficacy and safety of secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. 2016. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000524-25-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000524-25-HU</a>   | Andere Population         |
| 6   | Secukinumab Safety and Efficacy in JPsA and ERA. 2016. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031782">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031782</a>   | Andere Population         |
| 7   | Secukinumab safety and efficacy in JPsA and ERA. 2016. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-ES</a>   | Andere Population         |
| 8   | Secukinumab safety and efficacy in JPsA and ERA. 2016. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-DE</a>   | Andere Population         |
| 9   | Secukinumab safety and efficacy in JPsA and ERA. 2017. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-PL</a>   | Andere Population         |
| 10  | Secukinumab safety and efficacy in JPsA and ERA. 2017. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-BE</a>   | Andere Population         |
| 11  | Secukinumab safety and efficacy in JPsA and ERA. 2016. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003761-26-GB</a>   | Andere Population         |
| 12  | 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. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161028001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161028001</a> | Andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
| 13  | 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. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798211">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798211</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 14  | Study to Show the Usefulness, Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/04/006852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/04/006852</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 15  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-GR</a>  | Duplikat                  |
| 16  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-DK</a>  | Duplikat                  |
| 17  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-FI</a>  | Duplikat                  |
| 18  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-NL</a>  | Duplikat                  |
| 19  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2017. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-IS">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-IS</a>  | Duplikat                  |
| 20  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-ES</a>  | Duplikat                  |
| 21  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2017. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-HU</a>  | Duplikat                  |
| 22  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-AT</a>  | Duplikat                  |
| 23  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-GB</a>  | Duplikat                  |
| 24  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2017. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-LT</a>  | Duplikat                  |
| 25  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2017. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-BG</a>  | Duplikat                  |
| 26  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-SK</a>  | Duplikat                  |
| 27  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2017. Abrufbar unter:   | Duplikat                  |

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
|     | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-CZ</a>  |                           |
| 28  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-DE</a>  | Duplikat                  |
| 29  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2017. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-PT</a>  | Duplikat                  |
| 30  | Efficacy of secukinumab compared to adalimumab in patients with psoriatic arthritis. 2017. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004477-32-LV</a>  | Duplikat                  |
| 31  | Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis Patients With Active Enthesitis Including One Achilles Tendon Site. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771210">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771210</a>                                  | Andere Vergleichstherapie |
| 32  | Study of efficacy and safety of secukinumab in Psoriatic Arthritis and axial Spondyloarthritis patients with active enthesitis including one Achilles tendon site (ACHILLES). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-ES</a> | Duplikat                  |
| 33  | Study of efficacy and safety of secukinumab in Psoriatic Arthritis and axial Spondyloarthritis patients with active enthesitis including one Achilles tendon site (ACHILLES). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-SK</a> | Duplikat                  |
| 34  | Study of efficacy and safety of secukinumab in Psoriatic Arthritis and axial Spondyloarthritis patients with active enthesitis including one Achilles tendon site (ACHILLES). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-GR</a> | Duplikat                  |
| 35  | Study of efficacy and safety of secukinumab in Psoriatic Arthritis and axial Spondyloarthritis patients with active enthesitis including one Achilles tendon site (ACHILLES). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-GB</a> | Duplikat                  |
| 36  | Study of efficacy and safety of secukinumab in Psoriatic Arthritis and axial Spondyloarthritis patients with active enthesitis including one Achilles tendon site (ACHILLES). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-DE</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 37  | Study of efficacy and safety of secukinumab in Psoriatic Arthritis and axial Spondyloarthritis patients with active enthesitis including one Achilles tendon site (ACHILLES). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-BG</a> | Duplikat                  |
| 38  | Study of efficacy and safety of secukinumab in Psoriatic Arthritis and axial Spondyloarthritis patients with active enthesitis including one Achilles tendon site (ACHILLES). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000972-91-CZ</a> | Duplikat                  |
| 39  | Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721966</a>  | Andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
| 40  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-ES</a>                                 | Duplikat                  |
| 41  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-GR</a>                                 | Duplikat                  |
| 42  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-FI</a>                                 | Duplikat                  |
| 43  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-IE</a>                                 | Duplikat                  |
| 44  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-DE</a>                                 | Andere Vergleichstherapie |
| 45  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2017. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-PL</a>                                 | Duplikat                  |
| 46  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-BG</a>                                 | Duplikat                  |
| 47  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-HU</a>                                 | Duplikat                  |
| 48  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-CZ</a>                                 | Duplikat                  |
| 49  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-DK</a>                                 | Duplikat                  |
| 50  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-BE</a>                                 | Duplikat                  |
| 51  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-EE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-EE</a>                                 | Duplikat                  |
| 52  | Study of the efficacy and safety of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis with axial skeleton involvement. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000814-31-GB</a>                                 | Duplikat                  |
| 53  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-GB</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 54  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis   | Duplikat                  |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
|     | (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-ES</a>   |                           |
| 55  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-BE</a> | Duplikat                  |
| 56  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-IE</a> | Duplikat                  |
| 57  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-HU</a> | Duplikat                  |
| 58  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-CZ</a> | Duplikat                  |
| 59  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-NL</a> | Duplikat                  |
| 60  | Study of application of Power Doppler ultrasonography (PDUS) to measure response to secukinumab treatment in patients with active psoriatic arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002394-38-DE</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 61  | SATURN: The Effect of Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004502-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004502-42-GB</a>   | Keine RCT                 |
| 62  | Effect of Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis. 2016. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02854163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02854163</a>  | Keine RCT                 |
| 63  | SATURN: Effect of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16488621">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16488621</a>   | Keine RCT                 |
| 64  | Study of Power Doppler Ultrasound (PDUS) to Measure Response of Secukinumab Treatment in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662985">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662985</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 65  | Psoriasis-Arthritis & Bone Program. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02483234">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02483234</a>  | Keine RCT                 |
| 66  | Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404350</a>                 | Andere Vergleichstherapie |
| 67  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis.  | Duplikat                  |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
|     | 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-GR</a>  |                           |
| 68  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-HU</a> | Duplikat                  |
| 69  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-DE</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 70  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-IE</a> | Duplikat                  |
| 71  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-LT</a> | Duplikat                  |
| 72  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-DK</a> | Duplikat                  |
| 73  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-LV</a> | Duplikat                  |
| 74  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-AT</a> | Duplikat                  |
| 75  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-EE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-EE</a> | Duplikat                  |
| 76  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-IT</a> | Duplikat                  |
| 77  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-ES</a> | Duplikat                  |
| 78  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-FI</a> | Duplikat                  |

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
| 79  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-NL</a>  | Duplikat                  |
| 80  | Study to demonstrate the efficacy (including inhibition of structural damage), safety and tolerability up to 2 years of secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000050-38-CZ</a>  | Duplikat                  |
| 81  | 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). 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004798-17-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004798-17-DE</a> | Keine RCT                 |
| 82  | 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. 2014. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294227">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294227</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 83  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-GB</a>  | Duplikat                  |
| 84  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-BE</a>  | Duplikat                  |
| 85  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-BG</a>  | Duplikat                  |
| 86  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-PL</a>  | Duplikat                  |
| 87  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-SE</a>  | Duplikat                  |
| 88  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-DE</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 89  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2015. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-CZ</a>  | Duplikat                  |
| 90  | 16-week efficacy and 2-year safety, tolerability and efficacy of secukinumab in participants with active psoriatic arthritis.. 2016. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003849-10-IT</a>  | Duplikat                  |
| 91  | To assess long term efficacy, safety, tolerability and usability of Secukinumab in patients with active Rheumatid Artheritis. 2014. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004518">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004518</a>   | Andere Population         |

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
| 92  | An extension study to assess the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in active rheumatoid arthritis Patients.. 2014. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004506">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004506</a> | Andere Population         |
| 93  | 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989468</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 94  | 24 week efficacy and 3-year safety and efficacy of secukinumab in active Psoriatic Arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-IT</a>                                   | Duplikat                  |
| 95  | 24 week efficacy and 3-year safety and efficacy of secukinumab in active Psoriatic Arthritis. 2014. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-ES</a>                                   | Duplikat                  |
| 96  | 24 week efficacy and 3-year safety and efficacy of secukinumab in active Psoriatic Arthritis. 2014. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-CZ</a>                                   | Duplikat                  |
| 97  | 24 week efficacy and 3-year safety and efficacy of secukinumab in active Psoriatic Arthritis. 2014. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-BG</a>                                   | Duplikat                  |
| 98  | 24 week efficacy and 3-year safety and efficacy of secukinumab in active Psoriatic Arthritis. 2014. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-NL</a>                                   | Duplikat                  |
| 99  | 24 week efficacy and 3-year safety and efficacy of secukinumab in active Psoriatic Arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004002-25-GB</a>                                   | Duplikat                  |
| 100 | Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892436">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892436</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 101 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-BE</a>   | Duplikat                  |
| 102 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-GB</a>   | Duplikat                  |
| 103 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-CZ</a>   | Duplikat                  |
| 104 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-DE</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 105 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-IT</a>   | Duplikat                  |
| 106 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-PL</a>   | Duplikat                  |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
| 107 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2014.<br>Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-SK</a>   | Duplikat                  |
| 108 | Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis. 2013.<br>Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001241-13-BG</a>   | Duplikat                  |
| 109 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000944-25-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000944-25-IT</a>                                | Andere Population         |
| 110 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000944-25-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000944-25-HU</a>                                | Duplikat                  |
| 111 | Safety and Efficacy of Extended Treatment With Secukinumab in Anti-TNF Inadequate Responders in RA.. 2013. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01901900">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01901900</a>   | Andere Population         |
| 112 | Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01752634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01752634</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 113 | Efficacy at 24 weeks with long term safety, tolerability and efficacy up to 5 years of secukinumab (AIN457) in patients of active psoriatic arthritis (PsA).. 2012.<br>Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-BE</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 114 | Efficacy at 24 weeks with long term safety, tolerability and efficacy up to 5 years of secukinumab (AIN457) in patients of active psoriatic arthritis (PsA).. 2012.<br>Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-GB</a> | Duplikat                  |
| 115 | Efficacy at 24 weeks with long term safety, tolerability and efficacy up to 5 years of secukinumab (AIN457) in patients of active psoriatic arthritis (PsA).. 2013.<br>Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-DE</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 116 | Efficacy at 24 weeks with long term safety, tolerability and efficacy up to 5 years of secukinumab (AIN457) in patients of active psoriatic arthritis (PsA).. 2012.<br>Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-CZ</a> | Duplikat                  |
| 117 | Efficacy at 24 weeks with long term safety, tolerability and efficacy up to 5 years of secukinumab (AIN457) in patients of active psoriatic arthritis (PsA).. 2013.<br>Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004439-22-PL</a> | Duplikat                  |
| 118 | Secukinumab efficacy and safety study in patients with active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate response to anti-TNFa agents. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-CZ</a>                             | Andere Population         |
| 119 | Secukinumab efficacy and safety study in patients with active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate response to anti-TNFa agents. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-DE</a>                             | Andere Population         |

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund           |
|-----|--|---------------------------|
| 120 | Secukinumab efficacy and safety study in patients with active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate response to anti-TNFa agents. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-IT</a>  | Duplikat                  |
| 121 | Secukinumab efficacy and safety study in patients with active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate response to anti-TNFa agents. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-GR</a>  | Duplikat                  |
| 122 | Secukinumab efficacy and safety study in patients with active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate response to anti-TNFa agents. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006058-94-PT</a>  | Duplikat                  |
| 123 | Secukinumab Efficacy and Safety Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Anti-TNFa Agents.. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770379</a>  | Andere Population         |
| 124 | Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01640938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01640938</a>  | Andere Population         |
| 125 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-HU</a>   | Andere Population         |
| 126 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-DE</a>   | Andere Population         |
| 127 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis. 2013. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-ES</a>   | Duplikat                  |
| 128 | A four year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis.. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-IT</a>  | Duplikat                  |
| 129 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-CZ</a>   | Duplikat                  |
| 130 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-SK</a>   | Duplikat                  |
| 131 | Extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002760-27-BG</a>   | Duplikat                  |
| 132 | A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AT 24 WEEKS AND TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG TERM EFFICACY UP TO 2 YEAR IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-095-11">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-095-11</a> | Andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
| 133 | A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AT 24 WEEKS AND TO ASSES THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG TERM EFFICACY UP TO 2 YEARS IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAVE AN INADEQUATE RESPONSE TO ANTI-FNT $\alpha$ AGENTS. 2012. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-104-11">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-104-11</a>                   | Andere Population         |
| 134 | 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-TNF $\alpha$ Agents. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002247</a>  | Duplikat                  |
| 135 | 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. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111601">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111601</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 136 | A Biomarker Study of Secukinumab in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426789">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426789</a>  | Andere Population         |
| 137 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-SK</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 138 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-PL</a>  | Duplikat                  |
| 139 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-DE</a>  | Duplikat                  |
| 140 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-BG</a>  | Duplikat                  |
| 141 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-BE</a>  | Duplikat                  |
| 142 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-IT</a>  | Duplikat                  |
| 143 | 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). 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392326</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 144 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-CZ</a>  | Duplikat                  |

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund   |
|-----|--|-------------------|
| 145 | 2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000276-34-GB</a>   | Duplikat          |
| 146 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa drugs. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-HU</a>  | Andere Population |
| 147 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa drugs. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-GB</a>  | Duplikat          |
| 148 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa drugs. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-BE</a>  | Duplikat          |
| 149 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa drugs.. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000275-13-IT</a>   | Duplikat          |
| 150 | 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-TNFa Agents. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01377012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01377012</a>  | Andere Population |
| 151 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo and abatacept in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa agents. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-CZ</a>   | Andere Population |
| 152 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo and abatacept in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa agents. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-HU</a>   | Duplikat          |
| 153 | Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis Taking Methotrexate. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359943">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359943</a>  | Andere Population |
| 154 | Compare the efficacy and assess the safety of secukinumab given as 3 intravenous (i.v.) loading doses or weekly sub-cutaneous (s.c.) loading doses, compared to placebo, followed by monthly s.c. injections in patients with active Rheumatoid Arthritis despite treatment with methotrexate. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-AnderePopulation4-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-AnderePopulation4-BG</a> | Andere Population |
| 155 | Compare the efficacy and assess the safety of secukinumab given as 3 intravenous (i.v.) loading doses or weekly sub-cutaneous (s.c.) loading doses, compared to placebo, followed by monthly s.c. injections in patients with active Rheumatoid Arthritis despite treatment with methotrexate. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-34-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-34-SK</a>                               | Duplikat          |

| Nr. | Studie   | Ausschlussgrund   |
|-----|--|-------------------|
| 156 | Compare the efficacy and assess the safety of secukinumab given as 3 intravenous (i.v.) loading doses or weekly sub-cutaneous (s.c.) loading doses, compared to placebo, followed by monthly s.c. injections in patients with active Rheumatoid Arthritis despite treatment with methotrexate. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-34-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-34-IT</a> | Duplikat          |
| 157 | Compare the efficacy and assess the safety of secukinumab given as 3 intravenous (i.v.) loading doses or weekly sub-cutaneous (s.c.) loading doses, compared to placebo, followed by monthly s.c. injections in patients with active Rheumatoid Arthritis despite treatment with methotrexate. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-34-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024516-34-HU</a> | Duplikat          |
| 158 | A study identifying blood serum markers that predict response to a 12 week treatment with secukinumab in patients with Rheumatoid Arthritis. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001220-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001220-38-GB</a>   | Andere Population |
| 159 | A study identifying blood serum markers that predict response to a 12 week treatment with secukinumab in patients with Rheumatoid Arthritis. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001220-38-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001220-38-DE</a>   | Duplikat          |
| 160 | A study identifying blood serum markers that predict response to a 12 week treatment with secukinumab in patients with Rheumatoid Arthritis. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001220-38-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001220-38-BE</a>   | Duplikat          |
| 161 | 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 a (Anti-TNFa) Agents (CAIN457F2309 and CAIN457F2309E1). 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01350804">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01350804</a>  | Duplikat          |
| 162 | Seguridad y Eficacia de secukinumab comparado con placebo y abatacept in pacientes con artritis reumatoide activa que no respondieron a agentes anti-TNFalfa. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-ES</a>  | Andere Population |
| 163 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo and abatacept in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa agents. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-DE</a>   | Duplikat          |
| 164 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo and abatacept in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa agents. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-BG</a>   | Duplikat          |
| 165 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo and abatacept in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti- TNFa agents. 2012. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-IT</a>  | Duplikat          |
| 166 | Safety and efficacy of secukinumab compared to placebo and abatacept in patients with active rheumatoid arthritis who did not respond to anti-TNFa agents. 2011. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000102-21-SK</a>   | Duplikat          |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund   |
|-----|---|-------------------|
| 167 | Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 2010. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169844</a>  | Keine RCT         |
| 168 | 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 - A2206E1. 2010. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011622-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011622-34-DE</a>   | Keine RCT         |
| 169 | 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 - A2206E1. 2010. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011622-34-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011622-34-GB</a>   | Duplikat          |
| 170 | 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. 2009. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-DE</a>         | Andere Population |
| 171 | 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 - F2201. 2009. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-HU</a> | Duplikat          |
| 172 | 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 - F2201. 2009. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-SK</a> | Duplikat          |
| 173 | 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 - F2201. 2009. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-CZ</a> | Duplikat          |
| 174 | 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 - F2201. 2009. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011000-34-BE</a> | Duplikat          |
| 175 | Efficacy, Safety and Tolerability of AIN457 in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) Taking Methotrexate (MTX). 2009. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928512">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928512</a>  | Andere Population |
| 176 | Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 2008. Abrufbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00809614">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00809614</a>   | Duplikat          |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
| 177 | Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - CAIN457A2206. 2008. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002628-27-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002628-27-GB</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 178 | Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - A2206. 2008. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002628-27-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002628-27-NL</a>   | Duplikat                  |
| 179 | Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - A2206. 2008. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002628-27-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002628-27-DE</a>   | Duplikat                  |
| 180 | Double Blind, Placebo-controlled, Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AIN457 in Rheumatoid Arthritis Patients. 2008. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00669942">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00669942</a>  | Andere Population         |
| 181 | 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. 1899. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132091">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132091</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 182 | Safety and Efficacy of Extended Treatment With Secukinumab in Anti-TNF Inadequate Responders in RA (REASSURE-E). 1899. Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132209">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132209</a>  | Andere Population         |
| 183 | Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2015. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404350</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 184 | Psoriasis-Arthritis & Bone Program. 2015. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483234</a>   | Keine RCT                 |
| 185 | Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis. 2013. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892436</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 186 | Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 2008. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809614</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 187 | 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). 2011. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392326</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 188 | 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis. 2013. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989468</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 189 | Study of Power Doppler Ultrasound (PDUS) to Measure Response of Secukinumab Treatment in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA). 2016. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662985</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 190 | An Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Patients With Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis Related Arthritis (ERA). 2018. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769168</a>   | Andere Population         |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
| 191 | Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis. 2012. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752634</a>                                       | Andere Vergleichstherapie |
| 192 | Effect of Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis. 2016. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854163</a>  | Keine RCT                 |
| 193 | Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis. 2010. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169844">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169844</a>   | Keine RCT                 |
| 194 | Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis Patients With Active Enthesitis Including One Achilles Tendon Site. 2016. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771210</a>                  | Andere Vergleichstherapie |
| 195 | 16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. 2014. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294227</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 196 | 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. 2016. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798211</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 197 | PsA Secukinumab XCT Structural Progression Study. 2018. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623867</a>   | Andere Vergleichstherapie |
| 198 | Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement. 2016. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721966</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 199 | Secukinumab Safety and Efficacy in JPsA and ERA. 2017. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031782</a>  | Andere Population         |
| 200 | Ultrasound Enthesitis Response in Psoriatic Arthritis. 2019. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955861</a>  | Keine RCT                 |
| 201 | Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. 2017. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066609</a>  | Andere Population         |
| 202 | Korean College of Rheumatology Biologics Registry. 2013. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965132</a>  | Keine RCT                 |
| 203 | Safety and Efficacy of Secukinumab in Mild Psoriasis. 2017. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131570</a>   | Andere Population         |
| 204 | PsoBest - The German Psoriasis Registry. 2013. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848028</a>  | Keine RCT                 |
| 205 | Predicting Hospitalized Infection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biological Drugs. 2018. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496831</a>  | Andere Population         |
| 206 | Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). 2007. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508547</a>  | Keine RCT                 |
| 207 | Assessment of Efficacy and Safety of Secukinumab in Adult Patients in Turkish Population. 2016. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795416</a>   | Keine RCT                 |
| 208 | Mechanism of Action of Anti-IL17 Therapy in Peripheral Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358134</a>   | Keine RCT                 |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund           |
|-----|---|---------------------------|
| 209 | Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year. 2011. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365455</a>  | Andere Population         |
| 210 | Rotation or Change of Biotherapy After TNF Blocker Treatment Failure for Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445845</a>   | Andere Population         |
| 211 | A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are C.... 2018. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004932-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004932-12</a> | Andere Population         |
| 212 | [18F]Fluoride PET-CT imaging for detection and monitoring of bone formation in spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004850-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004850-40</a>   | Andere Population         |
| 213 | 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. 2009. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002631-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002631-33</a>                   | Andere Population         |
| 214 | 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, tol.... 2014. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004002-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004002-25</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 215 | 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 (Psoria.... 2015. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004798-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004798-17</a> | Keine RCT                 |
| 216 | A three-year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis. 2013. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001241-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001241-13</a>  | Andere Vergleichstherapie |
| 217 | 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, saf.... 2015. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003849-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003849-10</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 218 | 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 effi.... 2013. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004439-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004439-22</a> | Andere Vergleichstherapie |
| 219 | 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 pati.... 2016. Abrufbar unter:   | Andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund              |
|-----|---|------------------------------|
|     | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000972-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000972-91</a>   |                              |
| 220 | 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. 2016. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002394-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002394-38</a>                  | Andere Vergleichstherapie    |
| 221 | MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psoriatic Arthritis with SEcukinumab), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52 week study to assess the efficacy and safety of sec.... 2016. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000814-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000814-31</a> | Andere Vergleichstherapie    |
| 222 | 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 .... 2011. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000276-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000276-34</a> | Andere Vergleichstherapie    |
| 223 | 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.... 2017. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000524-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000524-25</a>    | Andere Vergleichstherapie    |
| 224 | 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 st.... 2015. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000050-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000050-38</a> | Andere Vergleichstherapie    |
| 225 | 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 potent.... 2016. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004502-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004502-42</a> | Andere Interventionstherapie |
| 226 | 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 t.... 2015. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005663-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005663-32</a> | Andere Population            |
| 227 | An extension study of subcutaneous secukinumab to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis subtypes of Juvenile Psoriati.... 2019. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002521-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002521-30</a> | Andere Population            |
| 228 | A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis.... 2017. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003761-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003761-26</a> | Andere Population            |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund              |
|-----|---|------------------------------|
| 229 | 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. 2010. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011622-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011622-34</a>                            | Keine RCT                    |
| 230 | EBIO – Enthesitis Biopsy study. 2019. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004734-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004734-15</a>   | Andere Population            |
| 231 | Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis. 2009. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002628-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002628-27</a>   | Andere Vergleichstherapie    |
| 232 | A 24-week, multicenter, prospective, open-label study to evaluate the efficacy in terms of non-inferiority with respect to PASI 90 response rate and the safety profile of secukinumab 300 mg in Cw6-.... 2014. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002865-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002865-31</a> | Andere Population            |
| 233 | Study to Demonstrate the Efficacy, Safety and Tolerability of Intravenous Secukinumab up to 52 Weeks in Subjects With Active Psoriatic Arthritis. 2019. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209205</a>   | Andere Interventionstherapie |
| 234 | Outcomes With Treatment and Withdraw of Secukinumab in Patients With Plaque Psoriasis. 2020. Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239859</a>  | Andere Population            |
| 235 | Clinical effectiveness of 2 treat to target strategies, mimicking standard care compared to early secukinumab for the treatment of Moderate to Severe Psoriatic Arthritis: a parallel group randomise.... 2019. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004724-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004724-11</a> | Andere Vergleichstherapie    |
| 236 | Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPESA_BB. 2018. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39</a>   | Andere Interventionstherapie |
| 237 | Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Chemoprophylaxis With Hydroxychloroquine in Patients Under Biological Treatment and / or JAK Inhibitors in.... 2020. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001357-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001357-52</a>   | Andere Population            |
| 238 | A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III multicenter study of intravenous secukinumab to compare efficacy at 16 weeks with placebo and to assess safety and tolera.... 2020. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001176-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001176-11</a>   | Andere Interventionstherapie |
| 239 | Strategy Treatments Aiming at Minimal Disease Activity (MDA) in Psoriatic Arthritis. 2019. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004724-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004724-11</a>  | Andere Vergleichstherapie    |
| 240 | Treatment strategies aiming at minimal disease activity in psoriatic arthritis. 2019. Abrufbar unter: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN76054545">http://isrctn.com/ISRCTN76054545</a>   | Andere Vergleichstherapie    |

| Nr. | Studie  | Ausschlussgrund              |
|-----|---|------------------------------|
| 241 | EBIO - investigation of inflammatory tendon Insertion by biopsy. 2019. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004734-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004734-15</a>  | Keine RCT                    |
| 242 | Study to Demonstrate the Efficacy, Safety and Tolerability of Intravenous Secukinumab up to 52 Weeks in Subjects With Active Psoriatic Arthritis. 2019. Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209205">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209205</a>   | Andere Interventionstherapie |
| 243 | Study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of intravenous secukinumab up to 52 weeks in subjects with active Psoriatic Arthritis. 2020. Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001176-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001176-11</a> | Andere Interventionstherapie |

**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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-219 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 4-219 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAIN457F2366

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--------------------|---|--|
| <b>Studienziel</b> |   |  |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p>Das primäre Ziel der Studie bestand darin zu zeigen, dass die Wirksamkeit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis (PsA) in Woche 52 überlegen ist im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan) basierend auf dem Anteil an Patienten, welche eine American College of Rheumatology 20 (ACR20)-Response erreichen. Weitere sekundäre Ziele bestanden darin zu zeigen, dass die Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) in Woche 52 überlegen ist im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• basierend auf dem Anteil an Patienten, die eine PASI90-Response erreichen.</li> <li>• basierend auf dem Anteil an Patienten, die eine ACR50-Response erreichen.</li> <li>• basierend auf der Verbesserung (Veränderung) gegenüber Studienbeginn im HAQ-DI.</li> <li>• basierend auf dem Anteil an Patienten ohne Enthesitis laut Leeds Enthesitis Index (LEI).</li> </ul> <p>Ein zusätzliches sekundäres Ziel war es, die Sicherheit und Verträglichkeit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan) zu bestimmen, indem vitale und klinische Laborwerte sowie unerwünschte Ereignisse untersucht wurden.</p> |
| <b>Methoden</b>    |   |  |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Die vorliegende Studie war eine 52-wöchige, parallele, randomisierte, doppelblinde, multizentrische klinische Studie mit aktiver Kontrolle zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit aktiver PsA. Zu Studienbeginn wurden die Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren in eine von zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert worden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 1: Secukinumab 300 mg</li> <li>• Gruppe 2: Adalimumab 40 mg</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>In der 8-wöchigen Screening-Phase wurde zunächst die grundsätzliche Eignung der Patienten für die Studie erfasst. Die Untersuchung der Wirksamkeit der Intervention fand von Studienbeginn bis Woche 52 statt. Zwei Nachfolgeuntersuchungen fanden zusätzlich in Woche 60 und 68 statt. Die Gesamtdauer der Studie inklusive Screening-Phase betrug bis zu 76 Wochen.</p>   |
| <b>3b</b>         | <p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p> | <p><u>Studienprotokoll Amendment 1</u></p> <p>Amendment 1 wurde vor der Randomisierung von Patienten durchgeführt. In diesem Amendment wurde die Nachbeobachtungszeit von 10 Wochen nach der letzten Adalimumab-Dosis auf 4 Monate verlängert, um mit der Fachinformation von Humira® konsistent zu sein.</p> <p>Des Weiteren wurde das Ausschlusskriterium 2 aktualisiert, um den Guidelines von Gesundheitsbehörden zur Einnahme von Kontrazeptiva nach der letzten Dosis der Studienmedikation für gebärfähige Frauen zu entsprechen.</p> <p><u>Studienprotokoll Amendment 2</u></p> <p>Die Beschreibung der Schätzer des primären und der sekundären Endpunkte in Kapitel 9.4.3 des Studienprotokolls „Handling of missing values/censoring/discontinuations“ wurden in ihrer Formulierung angepasst, um den Studienzielen zu entsprechen.</p> <p>Die Formulierungen in Kapitel 9.4.4 des Studienprotokolls wurden angepasst, umklarzustellen, dass die dort genannten Sensitivitäts- und Zusatzanalysen lediglich Optionen darstellen.</p> <p>Von diesen Änderungen waren weder das primäre Ziel, noch die Population oder primäre und sekundäre Endpunkte der Studie betroffen.</p>      |
| <b>4</b>          | <p>Probanden / Patienten</p>   |  |
| <b>4a</b>         | <p>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten</p>  | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten, die für diese Studie geeignet waren, mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine Einwilligungserklärung musste eingeholt worden sein, bevor jegliche Untersuchungen durchgeführt wurden.</li> <li>2. Männliche oder nicht schwangere, nicht stillende weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren</li> <li>3. PsA-Diagnose klassifiziert durch die CASPAR-Kriterien (classification criteria for psoriatic arthritis) und mit Symptomen seit mindestens 6 Monaten und mit aktiver PsA bei Studienbeginn definiert als <math>\geq 3</math> druckschmerzhafte Gelenke bei Untersuchung von 78 Gelenken und <math>\geq 3</math> geschwollene Gelenke bei Untersuchung von 76 Gelenken.</li> <li>4. Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Proteine mussten bei Screening negativ sein.</li> <li>5. Diagnose einer aktiven Plaque-Psoriasis mit mindestens einem psoriatischen Plaque von <math>\geq 2</math> cm Durchmesser oder Nagelveränderungen, welche konsistent waren mit Psoriasis oder mit dokumentierter Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>6. Patienten mit PsA mussten seit mindestens 4 Wochen vor Randomisierung NSAIDs eingenommen haben mit unzureichender Kontrolle der Symptome oder mindestens eine Dosis, falls sie die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen hatten.</p> <p>7. Patienten, die regelmäßig NSAIDs als Teil ihrer PsA-Therapie erhielten, mussten für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung auf einer stabilen Dosis gewesen sein und mussten bis Woche 52 auf einer stabilen Dosis bleiben.</p> <p>8. Patienten, die Kortikosteroide erhielten, mussten für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung auf einer stabilen Dosis von <math>\leq 10</math> mg Prednison (oder Äquivalentem) pro Tag sein und bis Woche 52 bleiben.</p> <p>9. Patienten mussten zuvor mit einem csDMARD (einschließlich MTX, aber nicht beschränkt darauf) mit unzureichendem Therapieansprechen behandelt worden sein oder die Therapie wegen Sicherheits-/Verträglichkeitsproblemen nach mindestens einer Verabreichung des csDMARD abgebrochen haben.</p> <p>10. Patienten, die ein csDMARD erhielten, war es nur erlaubt an der Studie teilzunehmen, nachdem sie das csDMARD abgesetzt hatten und ein Wash-Out z. B. 4 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden hatte. Eine Ausnahme hiervon war Leflunomid, welches 8 Wochen vor der Randomisierung abgesetzt werden musste, außer es wurde ein Colestyramin-Wash-Out durchgeführt.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, waren nicht für einen Studieneinschluss geeignet. Keine zusätzlichen Ausschlusskriterien durften durch den Studienarzt angewandt werden, um sicherzustellen, dass die Studienpopulation alle in Frage kommenden Patienten repräsentierte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwangere oder stillende Frauen, wobei Schwangerschaft definiert wurde als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis bis zum Ende der Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven humanen Choriongonadotropin- (hCG-)Labortest.</li> <li>2. Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, bei denen es physiologisch möglich war, schwanger zu werden, außer, es werden effektive Methoden der Kontrazeption angewendet, während der Verabreichung der Studienmedikation und mindestens 16 Wochen danach oder länger, falls lokale Empfehlungen es nach der letzten Dosis erforderten (z. B. 20 Wochen für Secukinumab, 5 Monate für Adalimumab in der EU).</li> <li>3. Röntgenaufnahme des Brustkorbs oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit Evidenz eines andauernden infektiösen oder malignen Prozesses, welcher innerhalb der 3 Monate vor Screening auftrat und durch einen qualifizierten Arzt evaluiert wurde.</li> <li>4. Vorherige Exposition mit jeglichem biologischen Arzneimittel für PsA und Psoriasis, inklusive, aber nicht ausschließlich TNF<math>\alpha</math>-</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Inhibitoren, Secukinumab oder andere biologische Medikamente, welche an IL-17 oder am IL-17-Rezeptor angreifen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Patienten, welche hochpotente Opioid-Analgetika erhielten, darunter Methadon, Hydromorphon und Morphin.</li> <li>6. Andauernde Verwendung untersagter Psoriasis-Behandlungen/Medikamente (z. B. topische Kortikosteroide oder ultraviolette (UV-)Therapie bei Randomisierung). Die folgenden Wash-Out Zeiträume mussten beachtet worden sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale oder topische Retinoide: 4 Wochen</li> <li>• Photochemotherapie (z.B. PUVA): 4 Wochen</li> <li>• Phototherapie (UVA oder UVB): 2 Wochen</li> <li>• Topische Hautbehandlungen (außer Gesicht, Augen, Kopfhaut, Genitalbereich während des Screenings; nur Kortikosteroide mit leichter bis mittlerer Potenz): 2 Wochen</li> </ul> </li> <li>7. Vorherige Behandlung mit jeglichen zelldepletierenden Therapien, inklusive, aber nicht ausschließlich Anti-CD20 oder in Prüfung befindliche Wirkstoffe (z. B. Alemtuzumab (Campath®), Anti-CD4, Anti-CD5, Anti-CD3 und Anti-CD19).</li> <li>8. Verwendung anderer Prüfpräparate innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 30 Tagen vor Studieneinschluss. Das jeweils längere Kriterium wurde angewandt. Der erwartete pharmakodynamische Effekt sollte somit vor Studieneinschluss vollständig zurückgegangen sein.</li> <li>9. Vorgeschichte einer Hypersensibilität gegenüber eines der Studienmedikamente oder Hilfsstoffe oder gegenüber Medikamenten aus derselben chemischen Gruppe.</li> <li>10. Jegliche intramuskuläre oder intravenöse Kortikosteroid-Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung.</li> <li>11. Jegliche Therapie verabreicht durch intraartikuläre Injektion (z. B. Kortikosteroide) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung.</li> <li>12. Weitere aktive, andauernde, entzündliche Erkrankungen (nicht PsA), welche die Bewertung des Nutzens der Secukinumab-Therapie verzerren könnten.</li> <li>13. Metabolische, hämatologische, renale, hepatische, pulmonale, neurologische, endokrinologische, kardiale, infektiöse oder gastrointestinale Grunderkrankungen, welche nach Ansicht des Studienarztes das Immunsystem des Patienten schwächen könnten und/oder den Patienten bei Teilnahme an einer immunmodulierenden Therapie einem inakzeptablen Risiko aussetzen.</li> <li>14. Signifikante medizinische Probleme oder Erkrankungen, inklusive, aber nicht ausschließlich, der folgenden: Unkontrollierte Hypertonie (<math>\geq 160/95</math> mmHg), Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klassifizierung des Stadiums III oder IV) und unkontrollierter Diabetes.</li> <li>15. Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Lebererkrankung oder eines Leberschadens, angezeigt durch abnormale Leberfunktionstests wie z. B. Aspartat-Aminotransferase/ Serum-</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/SGOT), Alanin-Aminotransferase/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT), alkalische Phosphatase oder Serumbilirubin. Kein Parameter durfte das Zweifache des obersten Normalwerts überschreiten. Ergebnisse oberhalb des zweifachen obersten Normwerts sollten wiederholt werden, um Laborfehler auszuschließen. Bei einem Gesamtbilirubin oberhalb des zweifachen obersten Normwerts sollte zwischen direktem und indirektem Bilirubin differenziert werden.</p> <p>16. Vorgeschichte eines Nierentraumas, einer Glomerulonephritis oder Patienten mit nur einer Niere oder einer Kreatininkonzentration im Serum, welche 1,5 mg/dL (132,6 µmol/L) übersteigt.</p> <p>17. Anzahl der weißen Blutkörperchen &lt; 3,000/µL oder Plättchen &lt; 100,000/µL oder Neutrophile &lt; 1,500/µL oder Hämoglobin &lt; 8.5 g/dL (85 g/L).</p> <p>18. Aktive systemische Infektionen während der letzten beiden Wochen vor der Randomisierung (Ausnahme: gewöhnliche Erkältung).</p> <p>19. Vorgeschichte einer andauernden, chronischen oder wiederkehrenden Infektionserkrankung oder Evidenz einer Tuberkulose-Infektion.</p> <p>20. Bekannte Infektion mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B oder Hepatitis C bei Screening oder Randomisierung.</p> <p>21. Vorgeschichte einer lymphoproliferativen Erkrankung oder jegliche bekannte Malignität oder Vorgeschichte einer Malignität eines Organsystems innerhalb der letzten 5 Jahren (außer Basalzellkarzinom oder aktinische Keratosen, welche behandelt wurden ohne Evidenz eines Wiederauftretens in den letzten 3 Monaten, in situ Karzinom des Gebärmutterhalses oder nicht-invasive maligne Dickdarmpolypen, welche entfernt wurden).</p> <p>22. Derzeitige schwere progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche den Patienten nach Beurteilung des klinischen Studienarztes ungeeignet für die Studie macht.</p> <p>23. Unfähigkeit oder Unwille, sich einer wiederholten Venenpunktion zu unterziehen (z. B. wegen schlechter Verträglichkeit oder fehlendem Venenzugang).</p> <p>24. Jeglicher medizinischer oder psychiatrischer Zustand, welcher nach Ansicht des Studienarztes den Patienten vom Einhalten des Protokolls oder vom Abschließen der Studie nach Protokoll abhalten würde.</p> <p>25. Blutspende oder Blutverlust von 400 mL oder mehr innerhalb 8 Wochen vor Randomisierung.</p> <p>26. Vorgeschichte oder Evidenz eines andauernden Alkohol- oder Drogenmissbrauchs innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung.</p> <p>27. Pläne zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen während der Studienphase oder innerhalb 6 Wochen vor Randomisierung.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | Multizentrische Studie; Durchführung in 161 Studienzentren in den folgenden 26 Ländern: Australien (4), Bulgarien (6), Kanada (3), Tschechien (5), Dänemark (1), Estland (3), Finnland (2), Frankreich (7), Deutschland (14), Griechenland (5), Ungarn (7), Island (1), Indien (4), Israel (7), Italien (6), Südkorea (1), Lettland (2), Litauen (3), Die Niederlande (2), Polen (5), Portugal (5), Russland (10), Slowakei (4), Spanien (20), Großbritannien (15), USA (19).  |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Folgende Studienbehandlungen kamen zur Verwendung:</p> <p>Prüfpräparat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secukinumab 150 mg, Injektionslösung in 1 mL Fertigspritzen (PFS) (2 x 1 mL PFS für 300 mg Dosis)</li> </ul> <p>Referenztherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo, Injektionslösung in 1 und 0,5 mL PFS</li> <li>• Adalimumab 40 mg, Injektionslösung in einer 0,4 ml PFS</li> </ul> <p>Die Studienmedikamente wurden durch ausgewiesene Mitglieder des Studienpersonals, die gegenüber der Medikamenten-Zuteilung (Secukinumab vs. Adalimumab) unverblindet waren, im Studienzentrum in einer Weise verabreicht, welche die Verblindung der Patienten gewährleistete und so wie es im Studien-Referenz-Handbuch (93) beschrieben war. Die Person, die die Studienbehandlung verabreichte, durfte nicht der Prüfarzt sein oder Studienpersonal, welches in den Sicherheits- und Wirksamkeitsuntersuchungen oder Einträgen in den elektronischen Case Report Form (eCRF) involviert war.</p> <p>Die Injektionen bis Woche 50 wurden im Studienzentrum verabreicht. Manche Visiten konnten nach Zustimmung des Studienpersonals und des Patienten auch zu Hause durchgeführt werden. In diesem Fall erfolgte die Endpunkterhebung über das Telefon.</p> <p>Zu Studienbeginn wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Gruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 1: Secukinumab 300 mg, Injektionslösung, subkutan, 2 x 1,0 mL Fertigspritzen (PFS) (150mg)</li> <li>• Gruppe 2: Adalimumab 40 mg, Injektionslösung, subkutan, 0,4 mL PFS (40 mg)</li> </ul> <p>Um die Verblindung zu gewährleisten und um eine gleiche Anzahl an Injektionen von Wirkstoff und Placebo pro Besuch für beide Gruppen zu verabreichen, erhielten beide Gruppen je nach Studienzeitpunkt eine oder zwei subkutane Placebo-Injektionen:</p> <p>Studienteilnehmer der Gruppe 1 erhielten Secukinumab (300 mg) in zwei Fertigspritzen bei Studienbeginn und in den Wochen 1 bis 4 gefolgt von Verabreichungen alle 4 Wochen bis Woche 48. Eine Fertigspritze mit Placebo (1 mL) wurde zu den verbleibenden Studienbesuchen verabreicht, um die Verblindung zu gewährleisten.</p> <p>In Gruppe 2 wurde Adalimumab (40 mg) in einer 0,4 mL Fertigspritze bei Studienbeginn und danach alle 2 Wochen verabreicht bis Woche 50. Zusätzlich zur Adalimumab-Injektion erhielten alle Patienten in Gruppe 2 eine Placebo-Injektion (1 x 0,5 mL), um analog zu den zwei Secukinumab-Injektionen die Verblindung zu gewährleisten. Zu den übrigen Studienzeitpunkten erhielten die Patienten zwei Placebo-Injektionen (2 x 0,5 mL), um die Verblindung zu gewährleisten.</p> |
| 6                 | Zielkriterien  |  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 6a                | <p>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</p> | <p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Der Nachweis der Überlegenheit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) in Woche 52 gegenüber der Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan), basierend auf dem Anteil an Patienten, die eine ACR20-Response erreichen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Nachweis der Überlegenheit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) in Woche 52 gegenüber der Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan), basierend auf dem Anteil an Patienten, die eine PASI90-Response erreichen</li> <li>• Der Nachweis der Überlegenheit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) in Woche 52 gegenüber der Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan), basierend auf dem Anteil an Patienten, die eine ACR50-Response erreichen.</li> <li>• Der Nachweis der Überlegenheit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) in Woche 52 gegenüber der Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan), basierend auf der Verbesserung (Veränderung) gegenüber Studienbeginn im HAQ-DI.</li> <li>• Der Nachweis der Überlegenheit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) in Woche 52 gegenüber der Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan), basierend auf dem Anteil an Patienten mit Abklingen der Enthesitis.</li> <li>• Ein zusätzliches sekundäres Ziel war es, die Sicherheit und Verträglichkeit der Secukinumab-Monotherapie (300 mg subkutan) im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie (40 mg subkutan) zu bestimmen, indem vitale und klinische Laborwerte sowie unerwünschte Ereigniss untersucht wurden.</li> </ul> <p>Explorative Zielkriterien:</p> <p>Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab 300 mg Monotherapie gegenüber Adalimumab Monotherapie nach 52 Wochen und zu weiteren Zeitpunkten durch Untersuchung der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50, PASI75, PASI90, ACR20, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)-Response, ACR70, PASI100, Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), EULAR geringe Krankheitsaktivität (<math>DAS28 \leq 3,2</math>), EULAR Remission (<math>DAS28 &lt; 2,6</math>), EULAR Response, Anteil Patienten, die gleichzeitig ACR50 und PASI100 erreichten, PASDAS-Remission, PASDAS-geringe Krankheitsaktivität und Remission, Abwesenheit von Daktylitis, Abwesenheit von Enthesitis (SPARCC-basiert), Anteil der Patienten, die PASI <math>\leq 3</math> erreichten, DAPSA-Remission (<math>\leq 4</math>) und DAPSA-geringe Krankheitsaktivität und Remission (<math>\leq 14</math>)</li> <li>• Veränderung gegenüber Studienbeginn und im Zeitverlauf im DAS28-CRP, HAQ-DI und ACR-Komponenten, Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), Leeds Daktylitis Index (LDI), Leeds Enthesitis Index (LEI), SPARCC Index, Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität von Psoriasis und Arthritis durch den Patienten, DLQI, EQ-5D-v5L, WPAI-GH, SF-</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>36 v2, FACIT-Fatigue V4, mCPDAI, PASI, Disease Activity in PsA (DAPSA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten, welche eine minimale oder sehr geringe Krankheitsaktivität erreichen (Minimal Disease Activity [MDA], Very Low Disease Activity [VLDA]) (5 und 7 der folgenden 7 Kriterien: <math>\leq 1</math> druckschmerzhaftes Gelenk, <math>\leq 1</math> geschwollenes Gelenk, PASI <math>\leq 1</math> oder BSA <math>\leq 3\%</math>, Beurteilung des PsA-bezogenen Schmerzes anhand einer visuellen Analog-Skala (VAS) <math>\leq 15</math>, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS) <math>\leq 20</math>, HAQ-DI <math>\leq 0,5</math>, druckschmerzhafte Enthesitis-Punkte <math>\leq 1</math>).</li> <li>• Zusätzlich wurde die Immunogenität von Secukinumab und Adalimumab als Entwicklung von Antikörpern gegen die Studienmedikation untersucht und pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt</li> </ul>  |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Vor Datenbankschluss: Die folgenden explorativen Endpunkte wurden dem SAP hinzugefügt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI Gesamtwert, DAPSA, Anteil der Patienten, die PASI <math>\leq 3</math> erreichten, DAPSA-Remission (<math>\leq 4</math>) und DAPSA-geringe Krankheitsaktivität und Remission (<math>\leq 14</math>), DAS28-CRP basierend auf EULAR-Response, Anteil Patienten, die gleichzeitig ACR50 und PASI100 erreichten, Abwesenheit von Daktylitis, SPARCC Veränderung von Baseline.</li> <li>• Eine zweite Definition der Enthesitis-Subgruppe basierend auf dem SPARCC.</li> <li>• Eine Sensitivitätsanalyse, die Patienten ausschloss, die patientenberichtete Endpunkte an Baseline in englischer statt in lokaler Sprache ausfüllten (SAP, Amendment 2).</li> <li>• Eine Erklärung für die supportiven Analysen wurde ergänzt.</li> </ul> <p>Nach Datenbankschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss anderer Baseline- und Krankheitsmerkmale auf die Response zu untersuchen. Dafür wurden Geschlecht und Raucher-Status dem ursprünglichen Regressionsmodell hinzugefügt, um ein mögliches Ungleichgewicht hinsichtlich dieser Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Diese Analyse wurde mit MI und Non-Responder-Imputation für fehlende Werte durchgeführt.</li> <li>• Eine post-hoc definierte supportive Analyse der getrimmten HAQ-DI-Mittelwerte für die Veränderung von Baseline an Woche 52 wurde durchgeführt, um statistische Probleme des MMRM zu adressieren.</li> <li>• Eine post-hoc definierte supportive Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Studienabbruch wurde durchgeführt, um den Unterschied in der Retentionsrate der Studienbehandlungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu zeigen.</li> </ul> |
| 7                 | Fallzahl  |  |

| Item <sup>a</sup>                  | Charakteristikum  | Studieninformation  |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |
|------------------------------------|---|---|----------|---------------------------------|----------------------------------|-------|------|------|--------|------|---------------|-------|------|------|------------------------------------|-------------|---------------------|----------------------------|------|------|
| 7a                                 | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist die ACR20-Response in Woche 52. Eine ACR20-Response-Rate von ungefähr 50 % wurde in einer Humira®-Studie (Gladman et al. 2007 (94)) für die TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor-naive Population ohne Methotrexat-Verwendung (Monotherapie) in Woche 48 berichtet.</p> <p>Die Response auf Secukinumab 300 mg wurde auf 62 % geschätzt, basierend auf der unteren Grenze des 80 %-Konfidenz-Intervalls von Ergebnissen aus der Metaanalyse der FUTURE-2- und der FUTURE-3-Studie.</p> <p>Mit 425 Patienten pro Behandlungsgruppe ergab sich eine Power von ca. 94 %, um einen Behandlungsunterschied von 12 % in der ACR20-Response bei einem 2-seitigen alpha-Niveau von 0,05 nachzuweisen.</p> <p>Die geplante Gesamtfallzahl betrug somit 850 Patienten für ein Randomisierungsverhältnis von 1:1 (Secukinumab 300 mg 425 Patienten und Adalimumab 425 Patienten).</p> <p>Für die sekundären Endpunkte wurden Annahmen auf Basis der FUTURE-2- und FUTURE-3-Studie sowie der Humira®-Studie für die Berechnungen der Power abgeleitet. Sie lauteten wie folgt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Erwarteter Wert für Secukinumab</th> <th>Beobachteter Wert für Adalimumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>62 %</td> <td>50 %</td> </tr> <tr> <td>PASI90</td> <td>63 %</td> <td>38 % (N = 40)</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>49 %</td> <td>38 %</td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI-Veränderung (Mittelwert/SD)</td> <td>-0,59 (0,5)</td> <td>-0,4 (0,5) (N = 61)</td> </tr> <tr> <td>Abwesenheit von Enthesitis</td> <td>61 %</td> <td>33 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die geschätzte Power mit der gewählten Fallzahl für die Endpunkte zur Wirksamkeit basierend auf den Daten, welche für Adalimumab verfügbar waren, und aus der FUTURE-2 und FUTURE-3-Studie lauteten wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20 (H1): 94 % Power</li> <li>• PASI90 (H2): 99 % Power</li> <li>• ACR50 (H3): 91 % Power</li> <li>• HAQ-DI (H4): 99 % Power</li> <li>• Abwesenheit von Enthesitis (H5): 99 % Power</li> </ul> <p>Für die Berechnung der Power wurde die stochastische Abhängigkeit der Endpunkte in der Test-Strategie nicht berücksichtigt. Die Power für PASI90 und Enthesitis basierte auf der Annahme, dass für die Hälfte der Gesamtpopulation (213 Patienten pro Gruppe) Daten für die beiden Endpunkte zur Verfügung stehen.</p> | Endpunkt | Erwarteter Wert für Secukinumab | Beobachteter Wert für Adalimumab | ACR20 | 62 % | 50 % | PASI90 | 63 % | 38 % (N = 40) | ACR50 | 49 % | 38 % | HAQ-DI-Veränderung (Mittelwert/SD) | -0,59 (0,5) | -0,4 (0,5) (N = 61) | Abwesenheit von Enthesitis | 61 % | 33 % |
| Endpunkt                           | Erwarteter Wert für Secukinumab   | Beobachteter Wert für Adalimumab  |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |
| ACR20                              | 62 %  | 50 %  |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |
| PASI90                             | 63 %  | 38 % (N = 40)   |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |
| ACR50                              | 49 %  | 38 %  |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |
| HAQ-DI-Veränderung (Mittelwert/SD) | -0,59 (0,5)   | -0,4 (0,5) (N = 61)   |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |
| Abwesenheit von Enthesitis         | 61 %  | 33 %  |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |
| 7b                                 | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Eine Analyse des primären Endpunktes (primäre Analyse) war geplant, nachdem alle Patienten die Woche-52-Visite und damit die randomisierte Behandlungsphase abgeschlossen haben. Eine finale Analyse war geplant, nachdem alle Patienten die Woche-68-Visite abgeschlossen hatten. Diese schließt auch die Daten der behandlungsfreien Nachbeobachtung ein. Da zum Zeitpunkt der primären Analyse bereits alle Daten bezüglich des primären</p>  |          |                                 |                                  |       |      |      |        |      |               |       |      |      |                                    |             |                     |                            |      |      |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | Endpunktes vorlagen, wurde keine Adjustierung des Typ-I-Fehlers für die finale Analyse durchgeführt.  |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge   |   |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung   | Geeignete Patienten wurden mittels IRT (Interactive Response Technology) im Verhältnis 1:1 in einen der Behandlungsarme randomisiert.   |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)  | Nicht zutreffend.   |
| <b>9</b>          | 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 | Zu Studienbeginn wurden alle in Frage kommenden Patienten mittels IRT in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Ein ausgewählter Mitarbeiter des Studienpersonals (nicht der Studienarzt oder Studienpersonal, welches in Sicherheits- und Wirksamkeits-Untersuchungen oder eCRF-Einträgen involviert war) nahm mit dem IRT Kontakt auf, nachdem bestätigt war, dass die Patienten gemäß Ein-/Ausschlusskriterien geeignet waren. Das IRT ordnete dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu. Diese wurde auch zur Zuteilung zum Behandlungsarm und zur eindeutigen Vergabe einer Medikamentennummer für die erste Packung der zu verabreichenden Studienmedikation verwendet. Die Randomisierungsnummer wurde dem Studienarzt oder Studienpersonal, die an der Durchführung der Wirksamkeitsuntersuchungen beteiligt waren, nicht mitgeteilt.   |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?   | Die Randomisierungsnummern wurden gemäß der folgenden Prozedur generiert, um sicherzustellen, dass die Zuteilung zum Behandlungsarm nicht verzerrt war und gegenüber den Patienten und dem Studienpersonal verblindet war (außer Studienpersonal, welches in der Handhabung der Medikamente, Medikamentenverabreichung und IRT-Prozess involviert war):<br><br>Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde vom IRT-Anbieter unter Verwendung eines validierten Systems generiert, welches die zufällige Zuteilung der Patientennummer zur Randomisierungsnummer automatisiert. Diese Randomisierungsnummern waren mit den unterschiedlichen Behandlungsarmen verknüpft, welche wiederum mit den Medikamentennummern verknüpft waren. Eine separate Medikamentenliste wurde unter der Verantwortung des Novartis Drug Supply Managements generiert. Dabei wurde ein validiertes System verwendet, welches die zufällige Zuteilung der Medikamentennummern zu den Packungen mit der Studienmedikation automatisierte. Das Randomisierungsschema für die Patienten wurde durch ein Mitglied der Randomisierungsgruppe überprüft und genehmigt. |
| <b>11</b>         | Verblindung  |   |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder  | Es war eine doppelblinde randomisierte Studie. Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>nach Datenbankschluss und Abschluss der Analysen verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:</p> <p>Die Randomisierungsdaten wurden streng geheim gehalten bis zum Zeitpunkt der Entblindung, und waren den Personen, die in die Studie involviert waren, nicht zugänglich (mit Ausnahme des Bioanalysten). Die Studienmedikation wurde von einem unverblindeten Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal), welcher unabhängig war von denjenigen, welche in der Untersuchung der Patienten involviert waren, ausgegeben. Zusätzlich lagerte der unverblindete Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) die Studienmedikation und verwahrte die Medikamenten-Dokumente mit unverblindeten Informationen an einem separaten Ort, zu welchem verblindetes Personal keinen Zugang hatte.</p> <p>Studienmedikamente wurden durch „unabhängige Verabreicher der Studienmedikation“ – eine unverblindete adäquat qualifizierte Person (Krankenschwester, Arzt oder unverblindetes qualifiziertes Personal), welche nicht verantwortlich war für jeglichen Aspekt der Patientenuntersuchung oder des Follow-Up verabreicht. Der „unabhängige Verabreicher der Studienmedikation“ konnte auch dieselbe Person sein, welche die Medikamente ausgab, falls sie passend qualifiziert war, beide Aktivitäten durchzuführen. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches je nach Verfügbarkeit, um sicherzustellen, dass der Patient sein Studienmedikament nicht sah und damit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung wurde im Studienreferenz-Handbuch (93) beschrieben, welches separat zur Verfügung gestellt wurde. Den Personen, welche die Studienmedikation verabreichten, als auch allen Studienteilnehmern wurde mitgeteilt, dass sie es unterlassen sollten, Kommentare bezüglich des Aussehens der Studienmedikation gegenüber dem Studienpersonal oder anderen Studienteilnehmern zu äußern. Die Entblindung sollte im Falle von Notfällen beim Patienten und bei Abschluss der Studie stattfinden. Das entsprechende Studienzentrum und Novartis-Personal untersuchte, ob die Studienmedikation bei einem Patienten abgebrochen werden sollte, falls das jeweilige Behandlungsregime aus irgendeinem Grund versehentlich nicht eingehalten werden wurde. Die Randomisierungs-Codes wurden den Pharmakokinetik (PK)-Analysten offengelegt, welche die PK-Analysen vertraulich behandelten bis zum Datenbankschluss. Der Bioanalyt hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitätsproben zu vereinfachen. Falls es nötig war, oder durch das klinische Team angefragt wurde, teilte der Bioanalyt Informationen aus der PK-Messung vor Datenbankschluss in einer verblindeten Art und Weise mit dem Pharmakokinetiker. Die Ergebnisse des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) aus Proben, welche während der Behandlungsphase gesammelt wurden, wurden erst nach Datenbankschluss und Abschluss der Analysen offengelegt.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen               | Secukinumab 150 mg PFS und Placebo 1 mL PFS wurden in einer doppelt-verblindeten Weise zur Verfügung gestellt und hatten identisches Aussehen. Adalimumab 40 mg PFS und Placebo 0,5 ml PFS wurden als Open-Label zur Verfügung gestellt. Sie wiesen untereinander und gegenüber Secukinumab 150mg/Placebo unterschiedliches Aussehen auf. Dies war für die Ergebnisse der Studie nicht relevant, da geeignete Maßnahmen zur Verblindung ergriffen wurden (siehe 11a).   |
| 12                | Statistische Methoden   |   |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war der Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab (300 mg) gegenüber Adalimumab (40 mg) hinsichtlich des Anteils der Patienten mit ACR20-Response zu Woche 52. Ein Patient galt nur dann als ACR20-Responder, wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt waren: ACR20-Response (Kriterium 1) ohne Studienabbruch vor Woche 50 (Kriterium 2) und ohne gleichzeitige Anwendung von cDMARDs nach Woche 36 (Kriterium 3). Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf Patienten aus dem Full Analysis Set (FAS).</p> <p>Die statistische Hypothese für den Überlegenheitstest der ACR20-Response lautete wie folgt:</p> <p>H1: Die Behandlung mit Secukinumab unterscheidet sich nicht von der Behandlung mit Adalimumab in Bezug auf die ACR20-Response in Woche 52.</p> <p>Der primäre Endpunkt ACR20 in Woche 52 wurde im FAS mittels logistischem Regressionsmodell bewertet, wobei Behandlung als Faktor diente und Gewicht als Kovariable. Das Odds Ratio wurde für den Vergleich von Secukinumab (300 mg) vs. Adalimumab aus dem logistischen Regressionsmodell berechnet.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Werten:</u></p> <p>Patienten, die vorzeitig entblindet wurden, galten als Non-Responder ab Entblindung bis Woche 52. Fehlende Daten für ACR20-Response und andere binäre Variablen (z. B. ACR50, ACR70, PASI90, etc.) bis Woche 52 wurden mittels Multipler Imputation (MI) geschätzt, falls der Studienteilnehmer weder die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen noch ein cDMARD nach Woche 36 genommen hatte, aber trotzdem einen fehlenden Wert für ACR20 aufwies (z. B. aufgrund verpasster Studienbesuche).</p> <p>Fehlende Daten für kontinuierliche Wirksamkeits-Endpunkte wegen verpasster oder ausgelassener Studienbesuche wurden nicht mittels MI ersetzt. Kontinuierliche Variablen (z. B. ACR20-Komponenten) wurden mittels Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM) analysiert. Dieses Modell berücksichtigt fehlende Werte unter der Annahme, dass Werte zufällig fehlen (Missing at Random [MAR] Annahme), d. h. es schätzt den mittleren Therapieeffekt unter der Annahme, dass Therapieabbrecher weiterbehandelt worden wären. Daher wurde weder ein Imputieren einzelner fehlender Daten durchgeführt (z. B. Last Observation Carried Forward [LOCF]) noch MI angewendet.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Für Analysen, welche auf einer Untergruppe von Patienten basierten (z. B. Psoriasis-, Enthesitis- und Daktylitis-Untergruppe), wurde ein Patient von der Analyse ausgeschlossen, wenn die entsprechenden Baseline-Werte fehlten.</p> <p>Für die Analyse der cDMARD-Anwendung nach Woche 36 wurden Start- und Enddatum der cDMARD-Anwendung mit der Obergrenze für die Woche-36-Visite (entspricht Tag 274) abgeglichen. Für fehlende oder teilweise vorhandene Daten wurden die folgenden Ersetzungsregeln verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Monat und Jahr vorhanden war, aber der Tag fehlte, wurde für das Startdatum der Begleitmedikation der erste Tag im Monat, für das Enddatum der letzte Tag im Monat eingesetzt.</li> <li>• Wenn nur das Jahr vorhanden war, wurde für das Startdatum der Begleitmedikation der 1. Januar und für das Enddatum der 31. Dezember des entsprechenden Jahres eingesetzt.</li> <li>• Wenn das komplette Datum fehlte, wurde angenommen, dass das Startdatum der Begleitmedikation vor Tag 294 lag und die Anwendung weiterhin besteht. Keine explizite Ersetzung wurde vorgenommen.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Die sekundären Wirksamkeits-Endpunkte wurden im FAS berechnet, außer es war eine andere Untergruppe für den Endpunkt vorgesehen. Die folgenden Hypothesen (H2-H5) wurden eingeschlossen in eine hierarchische Teststrategie, die einen Family-Wise Error von 5 %-(beidseitig) einhält.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI90-Response in Woche 52 (Überlegenheitstest für Secukinumab-Arm in der Psoriasis-Untergruppe) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ H2: Die Behandlung mit Secukinumab unterscheidet sich nicht von der Behandlung mit Adalimumab in Bezug auf die PASI90-Response in Woche 52</li> <li>○ Berechnung mittels logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor und Gewicht als Kovariable</li> </ul> </li> <li>• ACR50-Response in Woche 52 (Überlegenheitstest für Secukinumab-Arm) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ H3: Die Behandlung mit Secukinumab unterscheidet sich nicht von der Behandlung mit Adalimumab in Bezug auf die ACR50-Response in Woche 52</li> <li>○ Berechnung mittels logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor und Gewicht als Kovariable</li> </ul> </li> <li>• Veränderung gegenüber Studienbeginn im HAQ-DI in Woche 52 (Überlegenheitstest für Secukinumab-Arm) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ H4: Die Behandlung mit Secukinumab unterscheidet sich nicht von der Behandlung mit Adalimumab in Bezug auf die Veränderung gegenüber Baseline im HAQ-DI in Woche 52</li> <li>○ Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei der Veränderung des HAQ-DI wurden mittels MMRM berechnet mit Behandlung und Analysezeitpunkten als</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Faktoren und Gewicht und Baseline-HAQ-DI als kontinuierliche Kovariablen. Behandlung nach Analysezeitpunkt und Baseline-Score nach Analysezeitpunkt wurden als Interaktionsterme in das Modell aufgenommen. Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde für das Modell angenommen. Die Signifikanz der Behandlungseffekte von Secukinumab zu verschiedenen Analysezeitpunkten wurde durch paarweise Vergleiche zwischen Secukinumab und Adalimumab zu den entsprechenden Analysezeitpunkten bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abwesenheit von Enthesitis (LEI) in Woche 52 (Überlegenheitstest für Secukinumab-Arm in der Enthesitis-Untergruppe) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ H5: Die Behandlung mit Secukinumab unterscheidet sich nicht von der Behandlung mit Adalimumab in Bezug auf die Abwesenheit von Enthesitis in Woche 52</li> <li>○ Berechnung mittels logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor und Gewicht als Kovariable</li> </ul> </li> </ul> <p>Falls H1 (primärer Endpunkt) auf dem alpha-Niveau abgelehnt wurde, so wurde H2 getestet auf alpha-Niveau. Falls H2 abgelehnt wurde, so wurde H3 getestet und so weiter. Die Test-Prozedur wurde nur weitergeführt, falls der vorherige Test abgelehnt wurde.</p> <p>Die sekundären Zielkriterien waren ebenso definiert wie das primäre Zielkriterien, mit Ausnahme des HAQ-DI: Ein Patient galt nur dann als Responder (ACR50, PASI90, LEI) wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt waren: ACR50/PASI90/LEI-Response (Kriterium 1) ohne Studienabbruch vor Woche 52 (Kriterium 2) und ohne gleichzeitige Anwendung von cDMARDs nach Woche 36 (Kriterium 3). Für den HAQ-DI wurde der Patient bei Nichterfüllung der Kriterien „ohne Studienabbruch vor Woche 52“ oder „kein cDMARD nach Woche 36“ zensiert und mit MMRM ausgewertet. Bei fehlendem Baseline-Wert unter Verwendung des MMRM wurde der Patient aus der Auswertung ausgeschlossen. Folglich war es möglich, dass die Anzahl der Studienteilnehmer mit Daten für einen Endpunkt geringer war als die Anzahl der Studienteilnehmer im FAS insgesamt.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Die folgenden explorativen Endpunkte wurden für Secukinumab vs. Adalimumab im FAS an Woche 52 und bei allen weiteren zutreffenden Studienbesuchen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20, PASI90, ACR50, HAQ-DI-Response, ACR70, PASI75, PASI100, PsARC, EULAR geringe Krankheitsaktivität (<math>DAS28 \leq 3,2</math>), EULAR Remission (<math>DAS28 \leq 2,6</math>), EULAR Response, Anteil Patienten, die gleichzeitig ACR50 und PASI100 erreichen, PASDAS-Remission, PASDAS-Remission und geringe Krankheitsaktivität, Abwesenheit von Daktylitis, Abwesenheit von Enthesitis nach SPARCC, Anteil Patienten, die PASI <math>\leq 3</math> erreichen, DAPSA-Remission (<math>\leq 4</math>) und DAPSA geringe Krankheitsaktivität und Remission (<math>\leq 14</math>).</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung gegenüber Studienbeginn über den Zeitverlauf im DAS28-CRP, HAQ-DI, ACR-Komponenten, PASDAS, LDI-Index, LEI-Index, SPARCC-Index, Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität von Psoriasis und Arthritis durch den Patienten, DLQI, EQ-5D-v5L, WPAI-GH, SF-36 v2, FACIT-Fatigue v4, mCPDAI, PASI, DAPSA-Index.</li> <li>• Anteil an Patienten, welche eine minimale oder sehr geringe Krankheitsaktivität erreichen (Minimal Disease Activity [MDA], Very Low Disease Activity [VLDA]) (5 und 7 der folgenden 7 Kriterien: <math>\leq 1</math> druckschmerzhaftes Gelenk, <math>\leq 1</math> geschwollenes Gelenk, PASI <math>\leq 1</math> oder BSA <math>\leq 3\%</math>, Beurteilung des PsA-bezogenen Schmerzes anhand einer visuellen Analog-Skala (VAS) <math>\leq 15</math>, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS) <math>\leq 20</math>, HAQ-DI <math>\leq 0,5</math>, druckschmerzhafte Enthesitis-Punkte <math>\leq 1</math>).</li> </ul> <p>Binäre explorative Endpunkte (ACR20, ACR50, PASI75, PASI90 etc.) wurden mittels logistischem Regressionsmodell an individuellen Analyse-Zeitpunkten mit Behandlung als Faktor und Gewicht als Kovariable bewertet.</p> <p>Kontinuierliche Variablen (z. B. Veränderung seit Studienbeginn im HAQ-DI) wurden mittels MMRM mit Behandlung und Analyse-Besuch als Faktor sowie Gewicht und Baseline-Score als kontinuierliche Kovariablen analysiert. Behandlung nach Analyse-Besuch und Baseline nach Analyse-Besuch wurden in das Modell als Interaktionsterme eingeschlossen. Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde für dieses Modell angenommen. Variablen wie das CRP, dessen Verteilung als nicht normal-verteilt erwartet wurde, wurde transformiert und auf der log(e)-Skala analysiert.</p> <p>Bei fehlendem Baseline-Wert unter Verwendung des MMRM wurde der Patient aus der Auswertung ausgeschlossen. Folglich war es möglich, dass die Anzahl der Studienteilnehmer mit Daten für einen Endpunkt geringer war als die Anzahl der Studienteilnehmer im FAS insgesamt.</p> <p>Die explorativen Zielkriterien wurden als Vergleich zwischen Secukinumab und Adalimumab analysiert. Für die EULAR-Response basierend auf DAS28-CRP, die vier Krankheitsaktivitätsstadien nach PASDAS und den WPAI-GH wurde nur die deskriptive Statistik der tatsächlich beobachteten Daten ausgegeben.</p> <p>Deskriptive Statistik beinhaltet für kontinuierliche Variablen Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil und Maximum. Für binäre Variablen werden entsprechend absolute und relative Häufigkeiten angegeben.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der erhaltenen Behandlung oder der tatsächlichen Behandlung wie unten beschrieben durchgeführt:</p> <p>Falls ein Patient während der gesamten Studie eine andere als die ihm per Randomisierung zugewiesene Behandlung erhielt, wurde er der Behandlung, die er tatsächlich erhalten hatte, zugeordnet. Falls ein Patient mindestens einmal eine andere, als die ihm per</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Randomisierung zugeteilte, Behandlung erhielt, wurden die Ereignisse, die nach dem Behandlungsfehler aufgetreten waren, in einer separaten Liste aufgeführt.</p> <p>Deskriptive Statistik wurde für folgende Ereignisse an Woche 68 ausgegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE unter Behandlung nach primärer Systemorganklasse (SOC) und preferred term (PT)</li> <li>• alle UE nach SOC und PT</li> <li>• UE nach Schweregrad</li> <li>• UE mit vermutetem Zusammenhang mit der Studienmedikation</li> <li>• schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• Todesfälle</li> <li>• UE unter Behandlung, die zur Unterbrechung der Studienmedikation führten</li> <li>• UE unter Behandlung, die zum Studienabbruch führten</li> </ul> <p>Konfidenzintervalle für die rohe Inzidenz-Rate wurden abgeleitet und die Inzidenzraten für alle UEs und SUEs nach SOC grafisch dargestellt.</p> <p>Fehlende UE-Schweregrade wurden als fehlend gelistet und als fehlend in der zusammenfassenden Statistik gewertet. Falls ein Patient mehr als ein UE mit demselben PT aufwies, so wurde das UE mit dem höchsten Schweregrad dargestellt. Falls ein Patient mehr als ein UE innerhalb derselben SOC aufwies, so wurde der Patient nur einmal gezählt mit dem höchsten Schweregrad auf SOC-Level.</p> <p>UE wurden außerdem nach SMQ laut MedDRA dargestellt. UE, die außerhalb der Studienbehandlung auftraten, wurden aufgelistet. Für SUE, die während des Screenings auftraten, wurde eine Auflistung gemacht. Falls eine Beurteilung für erhebliche kardiovaskuläre Events nötig war, so wurde eine Liste zur Verfügung gestellt.</p> <p>Laborwerte, Vitalzeichen, PK-Endpunkte und weitere Sicherheitsdaten wurden unter Anwendung geeigneter Methoden analysiert (Shift-Tabellen, deskriptive Statistik, Auflistungen).</p> <p><u>Analyse der Variablen zur Lebensqualität:</u></p> <p>1) SF-36 (Scores der Domänen, physischer Summscore (PCS) und mentaler Summscore (MCS), PCS-/MCS- Responder (jeweils 2,5-Punkte-Verbesserung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung gegenüber Studienbeginn wurde mittels MMRM mit Behandlung und Analyse-Besuch als Faktor und Baseline-Score (SF-36, PCS, MCS) und Gewicht als kontinuierliche Kovariablen analysiert. Behandlung nach Analyse-Besuch und Baseline-Score wurden als Interaktionsterme in das Modell aufgenommen. Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde angenommen. Die Signifikanz der Behandlungsunterschiede zu den unterschiedlichen Besuchszeitpunkten wurde durch die Vergleiche zwischen Secukinumab und Adalimumab bei den entsprechenden Besuchszeitpunkten bestimmt. Für die Responderanalysen wurden die Behandlungsgruppen in</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor und Baseline PCS/MCS-Score und Gewicht als Kovariablen analysiert. Odds Ratios mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervallen wurden zusätzlich berechnet. Für die einzelnen SF-36 Domänen wurde deskriptive Statistik ausgegeben.</p> <p>2) FACIT-Fatigue-Score</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung gegenüber Studienbeginn: Analyse der Behandlungseffekte durch MMRM mit Behandlung und Besuch als Faktor und Baseline und Gewicht als kontinuierliche Kovariablen. Behandlung nach Besuch und Baseline-Wert nach Besuch wurden als Interaktionsterme ins Modell eingeschlossen. Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde angenommen. Vergleich der Studienarme bezüglich signifikantem Unterschied wurde bei den jeweiligen Besuchen durchgeführt.</li> </ul> <p>3) EQ-5D-5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten in jeder der 5 Kategorien für jede Frage wurde ausgewertet nach Besuch und Behandlungsgruppe. Für den Gesundheitszustand pro Besuch und Behandlungsgruppe wurde deskriptive Statistik ausgegeben. Für die Veränderung des VAS-Scores wurde das MMRM herangezogen mit Behandlungsgruppe und Besuch als Faktoren und Baseline EQ-5D-5L-VAS und Gewicht als kontinuierliche Kovariablen. Behandlung nach Besuch und Baseline-VAS nach Besuch wurden als Interaktionsterme in das Modell aufgenommen. Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde für das Modell angenommen. Die Signifikanz des Behandlungseffekts für Secukinumab wurde durch Vergleich der Behandlungsgruppen zu den entsprechenden Besuchszeitpunkten bestimmt.</li> </ul> <p>4) DLQI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsunterschiede in der Veränderung seit Studienbeginn für DLQI wurde mittels MMRM mit Behandlungsgruppe und Besuchszeitpunkt als Faktoren und Baseline und Gewicht als Kovariablen analysiert. Behandlung nach Analyse-Besuch und Baseline nach Analyse-Besuch wurden als Interaktionsterme in das Modell aufgenommen. Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde für das Modell angenommen. Die Signifikanz des Behandlungseffekts für Secukinumab wurde durch Vergleich der Behandlungsgruppen zu den entsprechenden Besuchszeitpunkten bestimmt.</li> </ul> <p>5) WPAI-GH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die WPAI-GH-Untersuchungen wurde pro Besuch und Behandlungsgruppe deskriptive Statistik ausgegeben.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Sensitivitätsanalysen und unterstützende Analysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse nachzuweisen. Diese Analysen konzentrieren sich auf unterschiedliche Analysesets, Abweichungen in den Modell-Annahmen und den Umgang mit fehlenden Daten.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss anderer Baseline- und Krankheitsmerkmale auf die Response zu untersuchen. Dafür wurden Geschlecht und Raucher-Status dem ursprünglichen Regressionsmodell hinzugefügt, um ein mögliches Ungleichgewicht hinsichtlich dieser Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Diese Analyse wurde mit MI und Non-Responder-Imputation für fehlende Werte durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse, die Patienten ausschloss, die patientenberichtete Endpunkte an Baseline in englischer statt in lokalen Sprache ausfüllten.</p> <p>Der Einfluss von fehlenden Werten auf die Ergebnisse wurde ebenfalls untersucht, indem das logistische Regressionsmodell unter Verwendung von Methoden zur Handhabung von fehlenden Daten wiederholt wurde. Diese schlossen die folgenden Methoden ein, waren aber nicht darauf beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-Responder Imputation für Patienten, bei denen die ACR20-Response bei der Woche-52-Visite fehlte, ohne dass sie die Studienbehandlung abgebrochen oder cDMARDs nach Woche 36 eingenommen hatten;</li> <li>• Tipping Point Analyse nach Yan et al. (2009) (95) wurde angewandt um die Anzahl der Patienten mit einem abweichenden ACR20-Ergebnis zu identifizieren (d h. zusätzliche Secukinumab- oder Adalimumab-Responder) um ein unterschiedliches Ergebnis zur primären Definition der ACR20-Response zu erhalten;</li> <li>• Die Analyse vollständig beobachteter Daten wurde unter Verwendung aller Daten an Woche 52 durchgeführt. Bei dieser Analyse wurden keine fehlenden Werte imputiert.</li> </ul> <p>Um den Effekt der beiden zusätzlichen Bedingungen für das Erreichen des primären Endpunkts zu untersuchen, wurde dieselbe logistische Regression wie für die primäre Analyse durchgeführt, jedoch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ohne die zweite Bedingung (kein Studienabbruch vor oder an Woche 50)</li> <li>• ohne die dritte Bedingung (keine Anwendung von cDMARDs nach Woche 36)</li> </ul> <p>Subgruppen:</p> <p>Der primäre Endpunkt und weitere Endpunkte (inklusive UE) wurden für die Population von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis analysiert. Es wurden aufgrund regionaler Unterschiede in der Definition der Subpopulation folgende Kriterien der mittelschweren bis schweren Psoriasis angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BSA &gt; 10% oder PASI ≥ 10</li> <li>• BSA ≥ 10% und PASI ≥ 12</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Zusätzlich wurden folgende Subgruppenmerkmale untersucht, unabhängig vom primären und sekundären Endpunkt und außerhalb des klinischen Studienberichts berichtet:</p> <p>Alter (&lt;65 Jahre, 65 Jahre und älter), Geschlecht, Krankheitsschwere nach PASDAS (<math>\leq 3,2</math>; <math>&gt;3,2 &lt;5,4</math>; <math>\geq 5,4</math>), Land, absolute Lymphozytenzahl an Baseline, Enthesitis an Baseline, genetische Varianten einzeln oder in Kombination (rs539495622, rs111937633, rs11726476, rs10609046, rs8007401, rs7349145), genetische Varianten in starkem Linkage disequilibrium (<math>r^2 &gt; 0,8</math>) mit der Lead-Variante wurden in derselben Weise verwendet. Der Zusammenhang zwischen HLA-DQA1*05 und Wirksamkeitsvariablen wie ACR20 und anderen Hauptwirksamkeitsendpunkten sowie der Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern zu Secukinumab und Adalimumab wurden untersucht.</p> <p>Außerhalb des Studienberichts wurden außerdem folgende Endpunkte berichtet, da sie für manche Länder notwendig waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Analyse des Tender Joint Count (TJC), Swollen Joint Count (SJC), Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, und Beurteilung des PsA-bedingten Schmerzes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsunterschiede wurden mittels MMRM mit Behandlung und Analyse-Besuch als Faktoren und Gewicht und Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariablen analysiert</li> <li>• Behandlung nach Analyse-Besuch und Baseline nach Analyse-Besuch wurden als Interaktionsterme in das Modell eingeschlossen</li> <li>• Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde angenommen</li> <li>• Der Behandlungseffekt wurde durch Vergleiche zwischen Adalimumab und Secukinumab an den entsprechenden Analyse-Besuchen analysiert.</li> </ul> </li> <li>2) Analyse binärer exploratorischer Variablen <p>Relevante Response-Raten zu verschiedenen Endpunkten wurden als binäre explorative Wirksamkeits-Variablen untersucht. Diese binären exploratorischen Variablen wurden ausgewertet, in dem der Anteil an Patienten erfasst wurde, der den entsprechenden Response-Wert erreichte, welcher, wie unten beschrieben, als medizinisch relevant gilt. Die Behandlungsarme wurden bei diesen Variablen durch logistische Regressionsmodelle bei festgelegten Follow-Up-Besuchen verglichen. Die Behandlung wurde in das Modell als Faktor eingeschlossen und Gewicht als kontinuierliche Kovariable. Zudem wurde das rohe Risikoverhältnis (risk ratio) und die Risikodifferenzen mit den jeweiligen 95 %-Wald-Konfidenzintervallen berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAQ-DI: Verbesserung um <math>\geq 0,35</math> wurde als relevante Response angesehen</li> <li>• PASDAS: gute oder moderate bis gute Response wurde als relevant angesehen</li> <li>• LEI: Patienten mit LEI=0 wurden als Responder klassifiziert</li> <li>• DLQI: Patienten, die DLQI=0 oder 1 erreichten, wurden als Responder klassifiziert</li> <li>• SF-36: Patienten, die eine Verbesserung im physischen Summenscore oder mentalen Summenscore <math>\geq 5</math> Punkte erreichten, galten als Responder</li> <li>• FACIT-Fatigue-Score: Patienten, die eine Verbesserung <math>\geq 4</math> Punkte erreichten, galten als Responder</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|------------------------------|--|---|
|                              |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>mCPDAI: Patienten, die einen Wert <math>\leq 2</math> erreichten, galten als Responder</li> </ul> Fehlende Werte dieser zusätzlichen Analysen wurden mit MI ersetzt. |
| <b>Resultate</b>             |  |   |
| <b>13</b>                    | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  |   |
| <b>13a</b>                   | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Siehe Flussdiagramm im Anschluss an die Tabelle.  |
| <b>13b</b>                   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | Siehe Flussdiagramm im Anschluss an die Tabelle.  |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung  |   |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung   | Screening Phase: 0 – 8 Wochen<br>Doppelblinde Behandlungsphase: 52 Wochen<br>Nachbeobachtung: 16 Wochen   |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.  |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |  |   |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

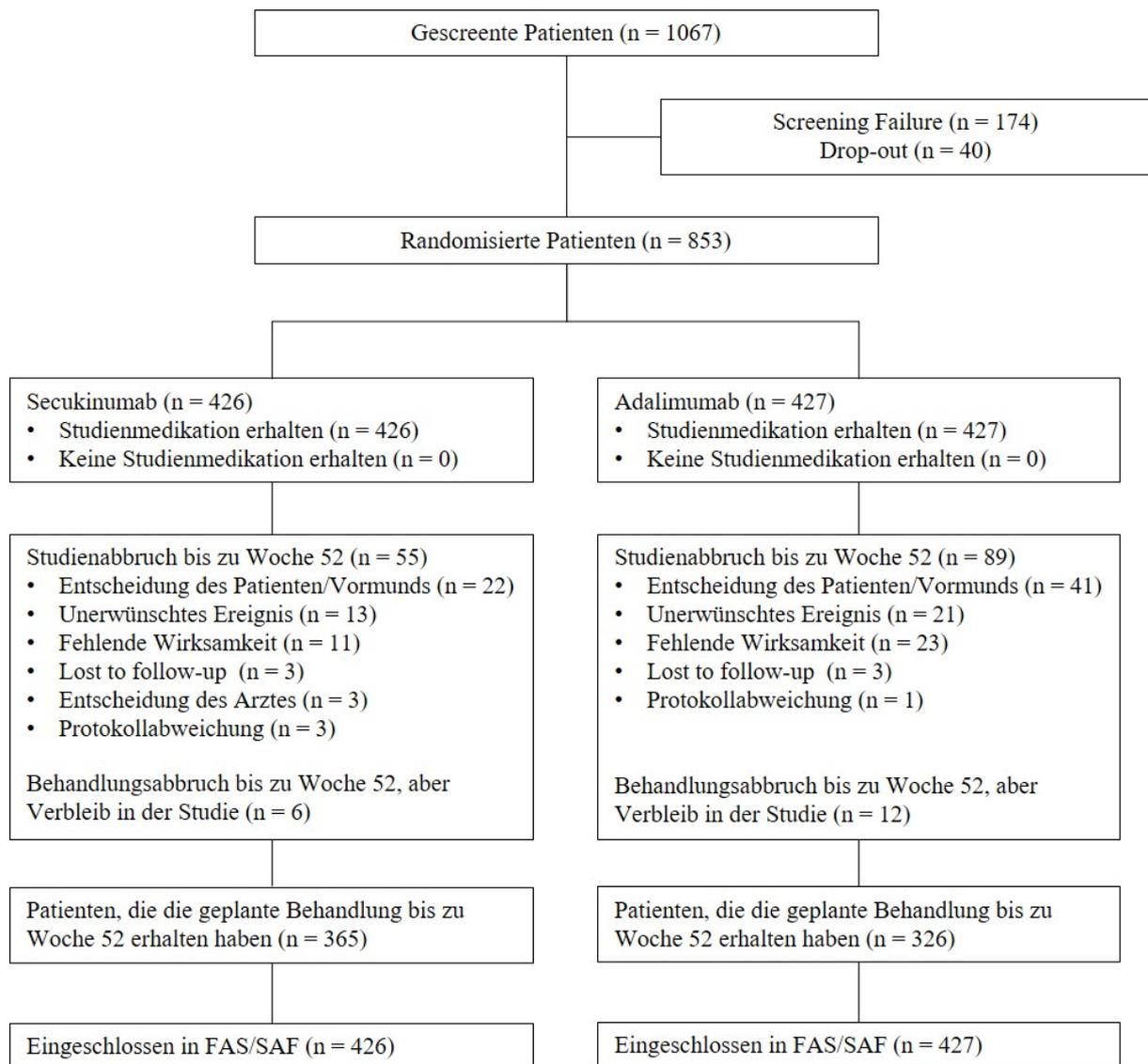


Abbildung 4-38: Flussdiagramm der Patienten in der EXCEED-Studie (Studienpopulation).

**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 4-220 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EXCEED-Studie (CAIN457F2366)

**Studie: CAIN457F2366**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Genauere Benennung der Quelle      | Kürzel |
| Studienprotokoll zur EXCEED-Studie | 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: Studiendesign: Die vorliegende Studie ist eine 52-wöchige, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis. Alle Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen.

---

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Die Randomisierungsliste wurde mit einem validierten System erstellt (IRT: Interactive Response Technology), das automatisch eine zufällige Zuweisung auf einen der beiden Behandlungsarme unter Berücksichtigung des vordefinierten Verhältnisses (1:1) vornimmt.

---

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

##### für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Ein ausgewählter Mitarbeiter des Studienpersonals (nicht der Studienarzt oder Studienpersonal, welches in Sicherheits- und Wirksamkeits-Untersuchungen oder eCRF-Einträgen involviert war) nahm mit dem IRT-System Kontakt auf, nachdem bestätigt war, dass die Patienten gemäß Ein- und Ausschlusskriterien geeignet waren. Das IRT ordnete dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu. Diese wurde zur Zuteilung zum Behandlungsarm und zur eindeutigen Vergabe einer Medikamentennummer für die erste Packung der zu verabreichenden Studienmedikation verwendet. Die Randomisierungsnummer wurde dem Studienarzt oder Studienpersonal, welches an der Durchführung der Wirksamkeitsuntersuchungen beteiligt war, nicht mitgeteilt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalytikers. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder Ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Wenn von diesem Vorgehen bei einzelnen Endpunkten abgewichen wurde, ist dies unten beim jeweiligen Endpunkt beschrieben. Es wurden folgende Methoden zur Verblindung verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu ermöglichen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder Ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde in der EXCEED-Studie als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte und die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte verzerrt sind.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: FACIT-Fatigue****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben 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 FACIT-Fatigue wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: HAQ-DI**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalytikers. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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:

Die Rücklaufquote liegt zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 %.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HAQ-DI wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen Aspekte potenziell verzerrt sind.

**Endpunkt: Daktylitis****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen. Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass

der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten.  
Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im  
Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten  
wäre.

---

## 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 Daktylitis wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

### Endpunkt: LEI

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

## 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 LEI wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

## Endpunkt: PASI

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

### 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       neinAngaben 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 in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**Endpunkt: Schmerz VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalytikers. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Rücklaufquote liegt beim Endpunkt Schmerz VAS zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 %.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerz VAS wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen Aspekte potenziell verzerrt sind.

---

**Endpunkt: PatGA VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des

Bioanalysten. Der Bioanalyst hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.  
Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

## 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:

Die Rücklaufquote liegt beim Endpunkt PatGA VAS zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 %.

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PatGA VAS wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.  
Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen Aspekte potenziell verzerrt sind.

**Endpunkt: PatGA PASDAS VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüffärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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 PatGA PASDAS VAS wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.  
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: PhGA VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben 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 PhGA VAS wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.  
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**Endpunkt: SJC/TJC****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalytikers. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.  
Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B.

physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

## 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 SJC/TJC wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: SPARCC****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben 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 SPARCC wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: ACR****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben 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 ACR wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**Endpunkt: DAPSA****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B.

physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

## 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:

---

Die Rücklaufquote liegt beim DAPSA-Index zu Woche 52 insgesamt bei 87,2 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 15,3 %.

---

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DAPSA-Index wird in der EXCEED-Studie als hoch bewertet, da es zwar auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, aber sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen Aspekte potenziell verzerrt sind.

---

**Endpunkt: DAS28 / EULAR Response****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben 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 DAS28 / EULAR Response wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: mCPDAI**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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 mCPDAI wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.  
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

### Endpunkt: MDA

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

## 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 MDA wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: PASDAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben 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 PASDAS wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.  
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: PsARC****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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 PsARC wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: DLQI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen. Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B.

physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

## 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 in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: EQ-5D-5L VAS-Score****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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 EQ-5D-5L VAS-Score wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.  
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: SF-36**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüffärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalyt hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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 in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.  
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

### Endpunkt: WPAI-GH

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

## 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 WPAI-GH wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: UE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Novartis-Mitarbeiter und Personen, welche die Untersuchungen (mit Ausnahme der unten beschriebenen) durchführten, blieben gegenüber der Behandlungszuteilung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet:

Die Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, mit Ausnahme des Bioanalytikers. Der Bioanalytiker hatte Zugang zur Randomisierungsliste, um die Analyse der PK und der Immunogenitäts-Proben zu vereinfachen.

Die Studienmedikation wurde durch einen unverblindeten unabhängigen Apotheker (oder unverblindetes qualifiziertes Studienpersonal) gelagert und ausgegeben. Verabreicht wurde die Studienmedikation von einer unverblindeten qualifizierten Person, welche weder in Patientenuntersuchungen noch in die Endpunkterhebung involviert war. Vor der Verabreichung ergriff das unverblindete Studienpersonal geeignete Maßnahmen, wie z. B. physische Barrieren wie Vorhänge, Augenbinden oder ähnliches, um sicherzustellen, dass der Patient das Studienmedikament nicht sah, und somit die Verblindung zu gewährleisten. Die Details zur Verblindung der Behandlung und Medikamentenverabreichung sind im Studienreferenz-Handbuch beschrieben (93).

Eine vorzeitige Entblindung sollte nur stattfinden, falls bei einem Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

---

**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 wird in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

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 Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - 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 Patientenzahlen 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:

---

---