

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 E

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT.....	100
4.3.1.3.2 Betroffene Körperoberfläche (BSA) – RCT.....	104
4.3.1.3.3 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT.....	113

4.3.1.3.4	IGA mod 2011 – RCT.....	125
4.3.1.3.5	Children’s Dermatology Quality of Life Index (CDLQI) – RCT	129
4.3.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	151
4.3.1.3.7	Entwicklungsstatus – RCT	197
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	201
4.3.1.3.8.1	Body Surface Area (BSA) – RCT (Hauptanalyse).....	221
4.3.1.3.8.2	Body Surface Area (BSA) – RCT (Sensitivitätsanalyse A)	222
4.3.1.3.8.3	Body Surface Area (BSA) – RCT (Sensitivitätsanalyse B)	223
4.3.1.3.8.4	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT (Hauptanalyse).....	225
4.3.1.3.8.5	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT (Sensitivitätsanalyse A)	227
4.3.1.3.8.6	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT (Sensitivitätsanalyse B)	228
4.3.1.3.8.7	Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI) – RCT (Sensitivitätsanalyse A)	231
4.3.1.3.8.8	Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI) – RCT (Sensitivitätsanalyse B)	235
4.3.1.3.8.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT (Hauptanalyse)	243
4.3.1.3.8.10	Unerwünschte Ereignisse – RCT (Sensitivitätsanalyse A).....	246
4.3.1.3.8.11	Unerwünschte Ereignisse – RCT (Sensitivitätsanalyse B).....	248
4.3.1.3.8.12	Unerwünschte Ereignisse – RCT (Sensitivitätsanalyse C).....	250
4.3.1.3.8.13	Entwicklungsstatus – RCT (Sensitivitätsanalyse B)	253
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	254
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	254
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	254
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	254
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	255
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	255
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	255
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	258
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	258
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	258
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	258
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	258
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	259
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	259
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	261
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	261
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	261
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	261
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	262
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	262
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	262
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	263

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	263
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	263
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	263
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	266
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	276
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	277
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	277
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	277
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	277
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	278
4.6	Referenzliste.....	279
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		282
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		286
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		289
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		290
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		295
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		310

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Im Dossier dargestellte Haupt- und Sensitivitätsanalysen.....	22
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (Hauptanalyse)	24
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Hauptanalyse; altersunabhängig)	25
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus (Hauptanalyse)	26
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Hauptanalyse (statistisch signifikante Interaktionstests).....	28
Tabelle 4-6: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Hauptanalyse)	29
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab	35
Tabelle 4-8: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	44
Tabelle 4-9: PASI-Scoring-Schema	46
Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte Haupt- und Sensitivitätsanalysen.....	55
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-18: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	70
Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	72
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Hauptanalyse)	72

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Hauptanalyse).....	74
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Hauptanalyse)	75
Tabelle 4-23: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A).....	76
Tabelle 4-24: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A).....	78
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Sensitivitätsanalyse A).....	78
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Sensitivitätsanalyse A)	80
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Sensitivitätsanalyse A).....	82
Tabelle 4-28: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	83
Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	85
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Sensitivitätsanalyse B).....	85
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Sensitivitätsanalyse B)	87
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Sensitivitätsanalyse B).....	88
Tabelle 4-33: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C).....	89
Tabelle 4-34: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C).....	91
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Sensitivitätsanalyse C).....	92
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Sensitivitätsanalyse C)	93
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Sensitivitätsanalyse C).....	95
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts <i>Mortalität</i>	103
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Mortalität</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts <i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i>	104
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Betroffene Körperoberfläche (BSA)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>BSA-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	106
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	107
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-0%-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	107
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>BSA-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	108
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	109
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-0%-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	109
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>BSA-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B).....	110
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B).....	111
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-0%-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	111
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts <i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	113
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-55: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	114
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	115
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	116
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	118
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	119
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	119
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	121
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B).....	122

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	122
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts <i>IGA mod 2011</i>	125
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>IGA mod 2011</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt <i>IGA-mod-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	126
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt <i>IGA-mod-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	127
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt <i>IGA-mod-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	128
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts <i>Children's Dermatology Quality of Life Index (CDLQI)</i>	129
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	130
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse).....	130
Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahren; Hauptanalyse)	131
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse)	132
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Hauptanalyse)	133
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse)	136
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Hauptanalyse)	136
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A).....	137
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahren; Sensitivitätsanalyse A)	138
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A)....	138
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse A).....	139
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A)	143
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse A)	143

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B).....	144
Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahren; Sensitivitätsanalyse B).....	144
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B)....	145
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse B).....	146
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B).....	149
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-0/1-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse B).....	149
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	151
Tabelle 4-90: Krankheitsspezifische Ereignisse (SOC/PT)	152
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE-Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	153
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Studienabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	155
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	155
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	156
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	161
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SUE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	163
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE-Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	164
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Studienabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	166
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	166
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A).....	167
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	172

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SUE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	174
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE-Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	175
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	177
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	177
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B).....	183
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SUE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	184
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE-Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)	185
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)	187
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)	188
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C).....	193
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SUE nach SOC und PT nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)	195
Tabelle 4-114: Operationalisierung des Endpunkts <i>Entwicklungsstatus</i>	197
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Entwicklungsstatus</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Entwicklungsstatus</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	198
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Entwicklungsstatus</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)	199
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Entwicklungsstatus</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)	200
Tabelle 4 -119 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	203
Tabelle 4-120: Subgruppengrößen (Hauptanalyse).....	204
Tabelle 4-121: Subgruppengrößen (Sensitivitätsanalyse A)	205
Tabelle 4-122: Subgruppengrößen (Sensitivitätsanalyse B)	206
Tabelle 4-123: Subgruppengrößen (Sensitivitätsanalyse C)	207
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Hauptanalyse)	209

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse A).....	211
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse B).....	213
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse C).....	215
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Hauptanalyse).....	216
Tabelle 4-129: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse A).....	217
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse B).....	218
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse C).....	220
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-0%-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Hauptanalyse).....	221
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-0%-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse A).....	222
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-0%-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Sensitivitätsanalyse B).....	223
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt <i>BSA-0%-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse B).....	224
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (Hauptanalyse).....	225
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI100-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Hauptanalyse).....	226
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI100-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse A).....	227
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (Sensitivitätsanalyse B).....	228
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI100-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Sensitivitätsanalyse B).....	229
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt <i>PASI100-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse B).....	230
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A).....	231
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B).....	235

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> (Patienten \leq 16 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse B)	239
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Hauptanalyse).....	243
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Hauptanalyse).....	244
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (Hauptanalyse).....	245
Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse A)	246
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Sensitivitätsanalyse A)	247
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse B)	248
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Sensitivitätsanalyse B)	249
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse C)	250
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Sensitivitätsanalyse C)	252
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Entwicklungsstatus</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlungsstatus (Sensitivitätsanalyse B)	253
Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	255
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	256
Tabelle 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	256
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	256
Tabelle 4-159: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	257
Tabelle 4-160: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	259
Tabelle 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	259
Tabelle 4-162: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	260
Tabelle 4-163: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	260
Tabelle 4-164: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	262
Tabelle 4-165: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	262

Tabelle 4-166: Im Dossier dargestellte Haupt- und Sensitivitätsanalysen.....	265
Tabelle 4-167: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (Hauptanalyse)	269
Tabelle 4-168: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Hauptanalyse; altersunabhängig)	270
Tabelle 4-169: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus (Hauptanalyse)	271
Tabelle 4-170: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Hauptanalyse (statistisch signifikante Interaktionstests).....	272
Tabelle 4-171: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Hauptanalyse)	274
Tabelle 4-172: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	277
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAIN457A2310	296
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2310	311

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie CAIN457A2310.	53
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 3: Design der Studie CAIN457A2310	96
Abbildung 4: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse)	134
Abbildung 5: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Hauptanalyse)	135
Abbildung 6: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A).....	141
Abbildung 7: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse A).....	142
Abbildung 8: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B).....	147
Abbildung 9: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse B).....	148
Abbildung 10: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; männliche Patienten; Sensitivitätsanalyse A).....	233
Abbildung 11: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; weibliche Patienten; Sensitivitätsanalyse A).....	234
Abbildung 12: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; männliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B).....	237
Abbildung 13: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; weibliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B).....	238
Abbildung 14: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; männliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B).....	241
Abbildung 15: Zeitverlauf für den Endpunkt <i>CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; weibliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B).....	242

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest [<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>]
AG	Aktiengesellschaft
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CHAQ	Childhood Assessment Questionnaire
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [<i>Ausschuss für Humanarzneimittel</i>]
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report [<i>klinischer Studienreport</i>]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events [<i>Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse</i>]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee [<i>Datenüberwachungsausschuss</i>]
DLQI	Dermatology Life Quality Index
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate [<i>geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate</i>]
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]
ERA	Enthesitis Related Arthritis [<i>Enthesitis-assoziierte Arthritis</i>]
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ETA	Etanercept
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set [<i>Population zur Gesamtauswertung</i>]

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HIV	Human Immunodeficiency Virus [<i>Humanes Immundefizienz-Virus</i>]
HLT	High Level Term [<i>Begriff hoher Ebene</i>]
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGA mod 2011	Investigator's Global Assessment modified 2011
IL-17	Interleukin-17
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
JPsA	Juvenile Psoriatic Arthritis [<i>juvenile Psoriasis-Arthritis</i>]
KI	Konfidenzintervall
LLC	Limited Liability Company [<i>Unternehmen mit beschränkter Haftung</i>]
MACE	Major Adverse Cardiac Event [<i>Schwere kardiale Komplikation</i>]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures [<i>gemischte Modelle für wiederholte Messwerte</i>]
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten gesamt
N'	Anzahl der Patienten mit validen Daten
n. b.	nicht bestimmbar
n. d.	nicht durchgeführt
NCT	National Clinical Trial
NLD	Necrobiosis lipoidica diabetorum
NMQ	Novartis MedDRA Query
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBO	Placebo
PD	Pharmakodynamik/pharmakodynamisch
PDCO	Paediatric Committee [<i>Pädiatrischer Ausschuss</i>]
PK	Pharmakokinetik/pharmakokinetisch
PSOLAR	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry
PsychInfo	(<i>bibliografische Datenbank der American Psychological Association</i>)
PT	Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]
q1w	einmal wöchentlich
q4w	alle vier Wochen
QFT	Quantiferon Tb-Gold-Test
RAN	randomisiert
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>]
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s. c.	subkutan
SD	Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]
SE	Standard Error [<i>Standardfehler</i>]
SEC	Secukinumab
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA [<i>Systemorganklasse</i>]
SPRL	Société Privée à Responsabilité Limitée [<i>Personengesellschaft mit beschränkter Haftung</i>]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	ultraviolett

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization [<i>Weltgesundheitsorganisation</i>]
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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) in folgendem Anwendungsgebiet dargestellt: mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (1).

Für die Zielpopulation hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab bestimmt, unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung (2).

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Zielpopulation auf Basis von Endpunkten zu *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität* sowie zu *Sicherheit und Verträglichkeit*. Grundlage ist die Evidenz der Studie CAIN457A2310, einer randomisierten, multizentrischen Studie der Phase III zum Vergleich mit Placebo (doppelt verblindet) und Etanercept (einfach verblindet).

Es wurden zusätzlich 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 folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Die Studienpopulation sollte Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis einschließen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Weiter gefasste Populationen wurden nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien sollte eine Patientengruppe mit Secukinumab und eine andere mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab) behandelt worden sein.

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

Es wurden ausschließlich Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen herangezogen. Gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist bei

einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis, die eine dauerhafte Therapie erfordert, eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen erforderlich (3). Studien mit einer kürzeren Dauer wurden nicht für die Bewertung herangezogen.

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

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

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

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 Studie CAIN457A2310 umfasst relevante Daten für die zu bewertende Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Die Studie entspricht hinsichtlich der Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis), der Beobachtungsdauer (52 Wochen) und der Art der Intervention (Secukinumab und Etanercept) den Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzens im relevanten Anwendungsgebiet. Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg Secukinumab; 25 bis < 50 kg: 75 mg Secukinumab; ≥ 50 kg: 150 mg Secukinumab) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg Secukinumab; 25 bis < 50 kg: 150 mg Secukinumab; ≥ 50 kg: 300 mg Secukinumab).

Im vorliegenden Dossier werden neben der Hauptanalyse drei Sensitivitätsanalysen (bezeichnet als Sensitivitätsanalysen A, B und C) dargestellt. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Hauptanalyse herangezogen, die die gesamte Studienpopulation gemäß Studienbericht umfasst. Diese Population war auch Gegenstand des Beratungsgesprächs (2). Die Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich dargestellt, da einige Patienten im Etanercept-Arm nicht entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Damit soll außerdem gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist. Im Folgenden werden Definition und Zielsetzung der einzelnen Analysen näher erläutert.

Etanercept ist gemäß Fachinformation nur nach Versagen oder bei Unverträglichkeit einer anderen systemischen Therapie oder einer Lichttherapie zugelassen. Die gesamte Studienpopulation umfasst jedoch auch Patienten ohne Versagen einer systemischen Therapie oder Lichttherapie. Bei Ausschluss dieser Patienten ohne Versagen einer systemischen Therapie oder Lichttherapie aus der Analyse stehen für die Auswertungen weniger Patientendaten zur Verfügung. Dies führt zu einem Verlust der statistischen Power. Um diesen Verlust auszugleichen, wurden für die Auswertung der Patientenpopulation, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten (Sensitivitätsanalyse B) die Patienten, die von Studienbeginn an Secukinumab erhielten (primäre Secukinumab-Arme) mit den Patienten zusammengefasst (gepoolte Analyse), die nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt wurden (sekundäre Secukinumab-Arme). Das Datenpooling ist zulässig, da auch die Zuweisung der Placebo-Patienten nach Woche 12 in die Gruppe mit niedriger bzw. hoher Secukinumab-Dosis randomisiert erfolgte und die Parallelität des Behandlungsverlaufs durch eine Auswertung ab Woche 1 gewährleistet wurde.

Mit Hilfe eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde überprüft, dass durch diesen Datenpooling-Ansatz das Studienergebnis nicht verzerrt wird. Hierfür wurde das Datenpooling auf die Gesamtpopulation angewendet (Sensitivitätsanalyse A). Diese Sensitivitätsanalyse A lieferte mit der Hauptanalyse konsistente Ergebnisse. Der Datenpoolingansatz konnte daher auf die Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit einer vorherigen systemischen Therapie oder Lichttherapie angewendet werden (Sensitivitätsanalyse B). Die Sensitivitätsanalyse B lieferte Ergebnisse zur Patientenpopulation, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten. Zusätzlich wurde die Sicherheit und Verträglichkeit in dieser Subpopulation ohne den Datenpoolingansatz ausgewertet, um sicherzugehen, dass der spätere Therapiebeginn bei sekundären Secukinumab-Patienten und die daher geringfügig geringere Behandlungsdauer zu keiner relevanten Verzerrung in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) geführt hat (Sensitivitätsanalyse C). Tabelle 4-1 enthält eine Übersicht zur Definition und Zielsetzung der im Dossier dargestellten Haupt- bzw. Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 4-1: Im Dossier dargestellte Haupt- und Sensitivitätsanalysen

Bezeichnung	Definition	Ziel
Hauptanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation der Studie (Full Analysis Set) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptauswertung zur Bewertung des Zusatznutzens
Sensitivitätsanalyse A	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation mit Datenpooling der primären und sekundären Secukinumab-Patienten^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse bei Anwendung des Datenpoolingansatzes^a
Sensitivitätsanalyse B	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie mit Datenpooling^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Patienten, die die Kriterien für eine Behandlung der Patienten mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten
Sensitivitätsanalyse C ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie ohne Datenpooling 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung auf Verzerrung in der UE-Häufigkeit durch den späteren Therapiebeginn bei sekundären Secukinumab-Patienten und die daher geringfügig geringere Behandlungsdauer

a: Der Datenpoolingansatz war nötig um den Verlust der statistischen Power auszugleichen, der bei der Auswertung der Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie entstand.

b: Primäre Secukinumab-Patienten erhielten von Studienbeginn an Secukinumab, sekundäre Secukinumab-Patienten wurden nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt.

c: Es wurden nur Sicherheit und Verträglichkeit ausgewertet.

Für die dem Dossier zugrundeliegenden Analysepopulationen wurden relevante Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Todesfälle), *Morbidität* (BSA, PASI, IGA mod 2011), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* (CDLQI) sowie *Sicherheit und Verträglichkeit* (unerwünschte Ereignisse, Entwicklungsstatus) berichtet. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Secukinumab in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Der medizinische Zusatznutzen wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept anhand der Studie CAIN457A2310 (Evidenzstufe 1b) bewertet (2). Die Studie ist aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist studienspezifisch und auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Damit liefert die Studie und die im Dossier dargestellte Hauptanalyse eine hohe Aussagekraft und ist für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab im hier relevanten Anwendungsgebiet (Kinder und

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

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie CAIN457A2310 traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Secukinumab und Etanercept zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- **BSA:**
Unter Therapie mit Secukinumab in der hohen Dosierung erreichten 2,21-mal mehr Patienten eine BSA-0%-Response als unter Etanercept. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,018$).
- **PASI:**
Unter Secukinumab erreichten die Patienten eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des mittleren PASI-Scores als unter Etanercept. Dies gilt sowohl für die niedrige als auch die hohe Dosierung von Secukinumab (MW-Differenzen: -3,57; $p = 0,045$ bzw. -4,00; $p = 0,025$). Patienten, die mit der niedrigen Dosis Secukinumab behandelt wurden, erreichten statistisch signifikant häufiger eine PASI50- und PASI90-Response im Vergleich zu Etanercept. So wurde eine PASI90-Response 1,43-mal häufiger ($p = 0,041$) und eine PASI50-Response 1,14-mal häufiger ($p = 0,047$) erreicht. Patienten, die mit der hohen Dosis Secukinumab behandelt wurden, erreichten statistisch signifikant häufiger eine PASI90- und PASI100-Response im Vergleich zu Etanercept. So wurde eine PASI100-Response bei 2,13-mal mehr Patienten erreicht ($p = 0,024$) und eine PASI90-Response 1,54-mal häufiger ($p = 0,010$) erreicht.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (Hauptanalyse)

CAIN457A2310		Secukinumab vs. Etanercept ^a	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
BSA-Veränderung seit Studienbeginn	SEC niedrige Dosis	MW-Differenz = -3,69 [-9,68; 2,29]	0,226
	SEC hohe Dosis	MW-Differenz = -3,62 [-9,59; 2,36]	0,236
BSA-0%-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,84 [0,92; 3,66]	0,084
	SEC hohe Dosis	RR = 2,21 [1,14; 4,29]	0,018
PASI-Veränderung seit Studienbeginn	SEC niedrige Dosis	MW-Differenz = -3,57 [-7,05; -0,08]	0,045
	SEC hohe Dosis	MW-Differenz = -4,00 [-7,49; -0,50]	0,025
PASI50-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,14 [1,00; 1,30]	0,047
	SEC hohe Dosis	RR = 1,11 [0,96; 1,28]	0,154
PASI75-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,23 [0,98; 1,54]	0,074
	SEC hohe Dosis	RR = 1,25 [1,00; 1,57]	0,054
PASI90-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,43 [1,02; 2,02]	0,041
	SEC hohe Dosis	RR = 1,54 [1,11; 2,15]	0,010
PASI100-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,76 [0,88; 3,49]	0,108
	SEC hohe Dosis	RR = 2,13 [1,11; 4,10]	0,024
PASI-Rebound zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 0,20 [0,01; 4,04]	0,293
	SEC hohe Dosis	RR = 0,20 [0,01; 4,04]	0,293
IGA-mod-0/1-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,28 [0,93; 1,77]	0,135
	SEC hohe Dosis	RR = 1,34 [0,98; 1,85]	0,070

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

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

Quelle: Abschnitt 4.3.1.3

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Hauptanalyse; altersunabhängig)

CAIN457A2310		Secukinumab vs. Etanercept ^a	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	MW-Differenz = -0,93 [-2,99; 1,12]	0,372
	SEC hohe Dosis	MW-Differenz = -0,44 [-2,50; 1,61]	0,671
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,02 [0,68; 1,55]	0,908
	SEC hohe Dosis	RR = 1,26 [0,87; 1,83]	0,228

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

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

Quelle: Abschnitt 4.3.1.3

Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse:
Die Auswertungen der Gesamtraten der UE sowie der UE von besonderem Interesse zeigten im relativen Risiko keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Secukinumab und Etanercept. Auch die Auswertungen der UE und SUE nach Schweregrad und SOC/PT ergaben keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.
- Entwicklungsstatus (Tanner-Score):
Hinsichtlich des Entwicklungsstatus der Patienten wurde weder zu Beginn noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Etanercept beobachtet.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus (Hauptanalyse)

CAIN457A2310		Secukinumab vs. Etanercept ^a	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
UE-Gesamtraten			
UE	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
UE ohne krankheits-spezifische Ereignisse	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
SUE	SEC niedrige Dosis	RR = 0,62 [0,16; 2,40]	0,712
	SEC hohe Dosis	RR = 0,82 [0,24; 2,84]	1,000
SUE ohne krankheits-spezifische Ereignisse	SEC niedrige Dosis	RR = 0,62 [0,16; 2,40]	0,712
	SEC hohe Dosis	RR = 0,82 [0,24; 2,84]	1,000
Schwere UE	SEC niedrige Dosis	RR = 0,26 [0,03; 2,19]	0,359
	SEC hohe Dosis	RR = 0,77 [0,18; 3,22]	1,000
Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse	SEC niedrige Dosis	RR = 0,26 [0,03; 2,19]	0,359
	SEC hohe Dosis	RR = 0,77 [0,18; 3,22]	1,000
Studienabbruch aufgrund von UE	SEC niedrige Dosis	RR = n. b. (Keine Ereignisse)	n. b.
	SEC hohe Dosis	RR = 3,07 [0,13; 73,28]	0,494
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,07; 15,83]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 1,03 [0,07; 15,83]	1,000
UE von besonderem Interesse^b			
Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied			
UE nach SOC und PT^b			
Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied			

Entwicklungsstatus			
Tanner-Score ≥ 2 zu Studienbeginn	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,88; 1,20]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 0,89 [0,72; 1,09]	0,378
Tanner-Score ≥ 2 zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 0,98 [0,86; 1,10]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 0,88 [0,75; 1,04]	0,260
<p>KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class nach MedDRA [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; \geq 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; \geq 50 kg: 300 mg).</p> <p>b: Nur Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied werden angegeben.</p> <p>Quelle: Abschnitt 4.3.1.3</p>			

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen dienen dazu, aufzuzeigen, dass der Effekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist und gleichermaßen zu beobachten ist, wenn der Zulassungsstatus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept berücksichtigt wird. Die Sensitivitätsanalysen sind mit den Auswertungen der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) konsistent.

- Insbesondere zeigt die Sensitivitätsanalyse A, dass ein Pooling der primären und sekundären Secukinumab-Patienten die Ergebnisse auf Endpunktbene nicht grundlegend verändert. Die Richtung der Behandlungseffekte bleibt in allen Endpunkten erhalten, das Ausmaß der Behandlungseffekte ähnlich.
- Aus der Sensitivitätsanalyse B ist abzuleiten, dass der Behandlungsvorteil von Secukinumab auch bei Patienten besteht, die auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen hatten (Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets von Etanercept). Für diese Analyse wurden primäre und sekundäre Secukinumab-Patienten gepoolt. Der Pooling-Ansatz verzerrt die Ergebnisse auf Endpunkten nicht, wie bereits durch die Sensitivitätsanalyse A im Vergleich zur Hauptanalyse demonstriert wurde.
- Die Sensitivitätsanalyse C zeigt, dass das in der Sensitivitätsanalyse B angewendete Pooling außerdem keine Verzerrung auf Ebene der Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bewirkt.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass der beobachtete Behandlungseffekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist.

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, Region, Gewicht und Vorbehandlungsstatus (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 der Hauptanalyse (statistisch signifikante Interaktionstests)

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
BSA			
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
BSA-0%-Response	p = 0,011		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
PASI			
Region		Europa	Andere als Europa
PASI-Veränderung	p = 0,046		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	=
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
PASI100-Response	p = 0,014		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
UE			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,020		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
Krankheitsschwere		PASI ≤ Median	PASI > Median
Schwere UE	p = 0,047		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	=

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
		Männlich	Weiblich
Region			
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,028		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].			
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 ≥ 0,05).			
- Secukinumab signifikant unterlegen (p < 0,05).			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es wurden Daten aus der Studie CAIN457A2310 zum Vergleich von Secukinumab mit Etanercept vorgelegt.

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

Endpunkt	Zusatznutzen Secukinumab vs. Etanercept	
	SEC niedrig	SEC hoch
Mortalität		
• Todesfälle gesamt ^a	=	=
Morbidität		
• BSA-Veränderung	=	=
• BSA-0%-Response	=	+
• PASI-Veränderung	+	+
• PASI50-Response	+	=
• PASI75-Response	=	=
• PASI90-Response	+	+
• PASI100-Response	=	+
• PASI-Rebound	=	=
• IGA-mod-0/1-Response	=	=

Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• CDLQI-Veränderung	=	=
• CDLQI-0/1-Response	=	=
UE		
• UE / SUE / Schwere UE / Abbrüche	=	=
• UE von besonderem Interesse	=	=
• UE nach SOC und PT	=	=
Entwicklungsstatus		
• Tanner-Score ≥ 2 zu Studienbeginn	=	=
• Tanner-Score ≥ 2 zu Woche 52	=	=
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		
a: Es sind keine Todesfälle aufgetreten.		
+ Vorteil von Secukinumab.		
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungen.		
– Nachteil für Secukinumab.		

- Hinsichtlich der *Mortalität* war kein Unterschied zwischen Secukinumab und Etanercept zu beobachten. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.
- Secukinumab zeigte in der hohen Dosierung bei statistisch signifikant mehr Patienten eine vollständige Reduktion der *Betroffenen Körperoberfläche (BSA)*.
- In der Auswertung des *PASI-Scores* zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion unter Secukinumab in beiden Dosierungen und eine statistisch signifikant verbesserte *PASI50- und PASI90-Response* bei Patienten unter der niedrigen Dosierung sowie eine statistisch signifikant verbesserte *PASI90- und PASI100-Response* bei Patienten unter der hohen Dosierung.
- In der Auswertung der *IGA-mod-0/1-Response* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.
- In der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
- In der *Sicherheit und Verträglichkeit* (unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus) zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Secukinumab gegenüber Etanercept.

- Die Subgruppenanalysen ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Region, Gewicht oder Vorbehandlungsstatus.

Die Aussagekraft der randomisierten kontrollierten Studie, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch; die Ergebnisse sind für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Die Studie CAIN457A2310 umfasste nur Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, das Anwendungsgebiet umfasst jedoch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Subgruppenanalyse anhand des PASI-Scores ergab keinen Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere im Hinblick auf die Wirksamkeit. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit ergab sich zwar ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation bei der Auswertung der schweren UE (niedrigere Inzidenz schwerer UE bei Patienten mit höherem PASI), die Ereigniszahl ist insgesamt aber sehr niedrig, so dass eine tatsächliche Effektmodifikation hier nicht anzunehmen ist. Da sich kein Einfluss der Krankheitsschwere auf die Ergebnisse beobachten lässt, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungseffekte bei Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis auf Patienten mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis übertragbar sind. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der Studie 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 und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Diese „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie die „für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ zeigt sich in der Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Etanercept insbesondere in den signifikant höheren Anteilen an Patienten, die eine (fast) vollständige Symptomfreiheit erreichen (PASI90/100-Response).

Auf Basis der beobachteten Vorteile in etablierten Maßen der Krankheitsaktivität 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.

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

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) im folgenden Anwendungsgebiet dargestellt: mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (1).

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Population

Das für die Fragestellung relevante Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung und damit hier relevante Intervention ist der Interleukin-17A-Inhibitor Secukinumab. Laut Fachinformation wird Secukinumab nach einer Auftitrationsphase einmal alle vier Wochen injiziert. Die Auftitration besteht aus fünf Injektionen im Abstand von jeweils einer Woche, also zu Woche 0, 1, 2, 3 und 4. Die Dosierung erfolgt gewichtsabhängig (1).

- < 25 kg: 75 mg;
- 25 bis < 50 kg: 75 mg;
- ≥ 50 kg: 150 mg (bei Patienten ≥ 50 kg, die von einer höheren Dosis profitieren könnten, kann die Dosis gemäß Fachinformation auf 300 mg erhöht werden).

Vergleichstherapie

Für die Zielpopulation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab bestimmt, unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung (2).

Aufgrund der vorliegenden Evidenz in Form einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wird der Zusatznutzen gegenüber Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität* sowie *Sicherheit und Verträglichkeit*.

- *Mortalität*
 - Todesfälle gesamt
- *Morbidität*
 - Betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area; BSA)
 - PASI
 - IGA mod 2011
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index)
- *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
- Entwicklungsstatus anhand des Tanner-Scores

Studententypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept. Grundlage ist die Evidenz der Studie CAIN457A2310, eine randomisierte, multizentrische Studie der Phase III zum Vergleich mit Placebo (doppelt verblindet) und Etanercept (einfach verblindet).

Im vorliegenden Dossier werden neben der Hauptanalyse drei Sensitivitätsanalysen (bezeichnet als Sensitivitätsanalysen A, B und C) dargestellt. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Hauptanalyse herangezogen, die die gesamte Studienpopulation gemäß Studienbericht umfasst. Diese Population war auch Gegenstand des Beratungsgesprächs (2). Die Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich dargestellt, da einige Patienten im Etanercept-Arm nicht entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Damit soll außerdem gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist. In Abschnitt 4.2.5.4 werden Definition und Zielsetzung der einzelnen Sensitivitätsanalysen ausführlich erläutert.

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.

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

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. • Erwachsene Patienten.
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab.
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Etanercept oder Ustekinumab.	Kein Vergleich gegen eine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität</i> sowie zu <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> .	Keine(r) der genannten Endpunkte.
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen.	Weniger als 24 Wochen.
Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT	Keine RCT (Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien).
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank.	Ausschließlich andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters 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.

Um relevante Studien für den Vergleich von Secukinumab gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946; EMBASE ab 1974; Cochrane Register of Clinical Trials ab 1991 bis einschließlich Mai 2020). Die Suche erfolgte am 1. Juli 2020. 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://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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/arzneimittel-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),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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 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 identifiziert wurden (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche):

- 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)

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 –ergebnissen¹. 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.

¹ 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

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 gab es bereits zwei Verfahren in der Indikation Plaque-Psoriasis, diese jedoch bei erwachsenen Patienten (Vorgangsnummern 2015-06-01-D-167 und 2017-03-01-D-276).

Auf der Internetseite des G-BA waren daher keine relevanten RCT im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Plaque-Psoriasis zu identifizieren.

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, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet

und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Die diesem Modul 4 E zugrundeliegenden Ergebnisse der Studie CAIN457A2310 wurden an Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis erhoben. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die gesamte Studienpopulation herangezogen (Hauptanalyse). Die Daten aus der zwölfwöchigen Behandlung mit Placebo werden dabei nicht dargestellt, da sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind.

Patientencharakteristika

Für die hier relevante Analysepopulation der Studie CAIN457A2310 wurden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar waren:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- BMI
- Gebärfähigkeit
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Diagnose Plaque-Psoriasis
- Zeit seit Diagnose der Plaque-Psoriasis
- Diagnose Psoriasis-Arthritis
- Zeit seit Diagnose der Psoriasis-Arthritis
- Vorbehandlung mit Psoriasis-Medikation
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie
- Vorbehandlung mit Phototherapie oder Photochemotherapie
- Vorbehandlung mit topischen Therapien
- Versagen einer Behandlung mit mindestens einer systemischen Therapie, Phototherapie oder Photochemotherapie
- PASI
- BSA
- IGA mod 2011

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab wurden ausschließlich Endpunkte gewählt, die für die Studienziele geeignet und darüber hinaus patientenrelevant sind (Tabelle 4-8). Alle in der vorliegenden Bewertung betrachteten Endpunkte stellen im Anwendungsgebiet etablierte Endpunkte dar.

Tabelle 4-8: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Auswertung ^a
Mortalität	
Todesfälle gesamt	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz
Morbidität	
BSA-Veränderung	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn
BSA-0%-Response	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer BSA-0%-Response (BSA von 0 %) zu Woche 52
PASI-Veränderung	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn
PASI50-Response	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer PASI50-Response ($\geq 50\%$ige Verbesserung) zu Woche 52
PASI75-Response	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer PASI75-Response ($\geq 75\%$ige Verbesserung) zu Woche 52
PASI90-Response	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer PASI90-Response ($\geq 90\%$ige-Verbesserung) zu Woche 52
PASI100-Response	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer PASI100-Response ($\geq 100\%$ige Verbesserung) zu Woche 52
PASI-Rebound ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz eines PASI-Rebounds (Verschlechterung auf $> 125\%$ oder Dokumentation eines UE, das auf eine Verschlechterung der Erkrankung hindeutet) zu Woche 52^c
IGA-mod-0/1-Response	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer IGA-mod-0/1-Response (Score im IGA mod 2011 von 0 oder 1) zu Woche 52
Sicherheit und Verträglichkeit	
UE	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von UE / SUE / Schweren UE / Studien- bzw. Behandlungsabbruch aufgrund UE / UE von besonderem Interesse
Entwicklungsstatus (Tanner-Score)	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz eines Tanner-Scores ≥ 2 zu Studienbeginn und zu Woche 52
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
CDLQI-Veränderung, alle Patienten	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn
CDLQI-0/1-Response, alle Patienten	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer CDLQI-0/1-Response (CDLQI-Score von 0 oder 1) zu Woche 52
CDLQI-Veränderung, Patienten ≤ 16 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn
CDLQI-0/1-Response, Patienten ≤ 16 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz einer CDLQI-0/1-Response (CDLQI-Score von 0 oder 1) zu Woche 52

a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3.

b: Verschlechterung der Erkrankung.

c: Im Studienbericht war dieser Endpunkt nur für die Nachbeobachtungsphase vorgesehen, die aber nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einging. Der Auswertungszeitpunkt für diesen Endpunkt wurde daher für die Bewertung des Zusatznutzens auf Woche 52 vorverlegt.

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit der Todesfälle berichtet.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben nach § 3 der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer und die Verringerung von Nebenwirkungen.

Die Bewertung der objektiven Morbidität erfolgt auf Basis der durchschnittlichen Rötung, Dicke und Schuppung psoriatischer Hautläsionen in verschiedenen Körperregionen. Relevant für die Schwere der Erkrankung und somit für das Ausmaß der Krankheitslast des Patienten sind die Ausprägung und Stärke dieser Symptome sowie deren Ausbreitung auf der Körperoberfläche des Betroffenen. Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im Dossier dargestellt:

BSA

Zur Messung der Krankheitsaktivität im Kindes- und Jugendalter wird in der Leitlinie unter anderem die Bestimmung der Körperoberfläche empfohlen, die von der Erkrankung betroffen ist (Body Surface Area; BSA). Die BSA wird anhand des prozentualen Anteils der betroffenen Körperstellen geschätzt, unter Berücksichtigung von Kopf, Rumpf, der oberen Gliedmaßen und unteren Gliedmaßen. Jeder berichtete Prozentwert wird mit dem zur jeweiligen Körperregion korrespondierenden Faktor multipliziert (Kopf = 0,1; Rumpf = 0,3; obere Gliedmaßen = 0,2; untere Gliedmaßen = 0,4). Die vier daraus resultierenden Prozentwerte werden aufaddiert, um damit die BSA zu schätzen. Je höher der Wert, desto mehr Körperoberfläche ist betroffen.

Die Bestimmung der BSA gehört zu den am häufigsten angewendeten Parametern zur Einordnung des Schweregrads der Psoriasis (4). Sie wird daher als valider und patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

PASI

Beim PASI wird die Ausbreitung der Psoriasis an vier verschiedenen Stellen der Körperoberfläche (Kopf, Rumpf, obere und untere Gliedmaßen) sowie die Schwere von Erythem (Rötung), Induration (Dicke) und Desquamation (Schuppung) der Plaques für die jeweilige Körperregion untersucht (5, 6). In Tabelle 4-9 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 ins 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:

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

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

Tabelle 4-9: PASI-Scoring-Schema

Körperregion	Erythem (E) (Rötung)	Induration (I) (Dicke)	Desquamation (D) (Schuppung)	Flächen-Anteil (F) (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 % 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 % 6 = 90 bis 100 %
Obere Extremitäten (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 % 6 = 90 bis 100 %
Untere Extremitäten (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 % 6 = 90 bis 100 %

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

Der PASI beschreibt demnach eine messbare Objektivierung der Schwere der Hautsymptomatik und bezieht sich auf Parameter wie Rötung, Verdickung und Schuppung der Haut, die patientenrelevant sind, da sie von den Patienten visuell und sensorisch wahrgenommen werden. Der PASI kann Werte von 0 (keine Anzeichen von Psoriasis) bis

maximal 72 (sehr schwere Anzeichen) annehmen. Eine Abnahme des PASI spiegelt dementsprechend eine Verbesserung in der Krankheitsaktivität wider.

Der PASI wird als Messinstrument empfohlen von der *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, in der CHMP-Guideline zur Bewertung der Psoriasis bei klinischen Studien (7, 8) sowie in den deutschen Therapieleitlinien zur Psoriasis vulgaris (4, 9). Eine klinisch relevante prozentuale Verbesserung des PASI um mindestens 50, 75, 90, oder 100 % gegenüber dem Ausgangsbefund (PASI50-, PASI75-, PASI90- oder PASI100-Response) wird sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Praxis genutzt, um individuelle Therapieziele zu definieren. Das ultimative Therapieziel gemäß Leitlinie ist die „Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis“, was einer PASI100-Response entspricht (4). Da dieses Therapieziel laut Leitlinie „derzeit realistischerweise nicht bei allen Patienten erreicht werden kann“, wird eine PASI75-Response als sinnvoll erachtet und wurde in klinischen Studien meist als primärer Endpunkt verwendet (4). Zusätzlich werden höhere Therapieziele wie eine PASI90-Response genannt, was einer weitestgehend symptomfreien Haut entspricht. Eine weitere patientenrelevante Analyse ist der Anteil der Patienten mit einem PASI-Rebound, also einer Verschlechterung der Erkrankung, operationalisiert als PASI-Verschlechterung oder Auftreten von UE, die auf eine Krankheitsverschlechterung hindeuten.

Somit ist der PASI ein geeignetes Messinstrument für die Morbidität der Plaque-Psoriasis und stellt das Ausmaß schwerwiegender Symptome gut dar. Die Patientenrelevanz des PASI ergibt sich demnach insbesondere aus der objektiven Zusammenführung der patientenrelevanten Symptome. Die Patientenrelevanz des PASI wird außerdem durch den G-BA-Beschluss zum Verfahren 2015-06-01-D-167 zu Secukinumab bestätigt, in dem die partiellen Responder-Raten PASI 75 und PASI 90 zusätzlich zum PASI 100 als patientenrelevant eingestuft wurden (10, 11). Dies spiegelt sich auch in internationalen HTA-Bewertungen wider, in denen die PASI75-Response als klinisch relevanter Endpunkt berücksichtigt wird (12-15).

Im Studienbericht wurde neben dem PASI-Rebound auch der PASI-Relapse als Endpunkt für die Nachbeobachtungsphase dargestellt. Der PASI-Relapse war definiert als eine in der Nachbeobachtung aufgetretene Verringerung der zuvor erreichten maximalen PASI-Verbesserung um mehr als 50 %. Aufgrund der Art der Endpunktdefinition lässt sich der Auswertungszeitpunkt nicht auf Woche 52 vorverlegen. Der Endpunkt wurde daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausgewertet.

IGA mod 2011

Die IGA-mod-Skala dient der Ermittlung der Gesamtbewertung der psoriatischen Erkrankung durch den Prüfarzt. Mittels IGA mod 2011 bewertet der Arzt die Anzeichen und Symptome der Erkrankung bezüglich Rötung, Dicke und Schuppung. Der IGA mod 2011 ist die Weiterentwicklung der Sechspunkteskala IGA mod 2009, die in den ersten Phase-II-Studien zu Secukinumab angewendet wurde, zu einer Fünfpunkteskala mit Werten von 0 bis 4. Ein höherer Wert bedeutet eine schwerere Erkrankung. Eine Abnahme der Werte zeigt dementsprechend eine Verbesserung an. Ein Erreichen der Werte 0 (symptomfrei) oder 1 (beinahe symptomfrei) wird dabei als Response gewertet (16).

Laut EMA-Leitlinie zur Studiendurchführung bei Psoriasis-Patienten wird neben dem PASI eine globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung empfohlen, wozu ein standardisierter Fragenbogen, wie z. B. der IGA mod 2011, verwendet werden kann (7). Da der IGA mod 2011 wie der PASI die objektivierbaren Symptome bewertet, wird der IGA mod 2011 als ein geeignetes Messinstrument für die Krankheitsschwere der Plaque-Psoriasis und als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CDLQI

Der CDLQI wurde entwickelt und validiert, um die Einschränkung der Lebensqualität durch Hauterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren zu ermitteln (17, 18). Der CDLQI ist selbsterklärend und kann vom Kind selbst ausgefüllt werden, sofern nötig mit Hilfestellung der Eltern oder der Betreuungspersonen.

Der Fragebogen umfasst zehn Fragen zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, Freizeit, Schule oder Ferien, persönliche Beziehungen, Schlaf und Behandlung. Die Fragen beziehen sich auf die vorangegangene Woche, um eine möglichst genaue Erinnerung zu ermöglichen. Der Fragebogen liegt in einer Textversion und einer Cartoon-Version vor, damit auch jüngere Kinder den Bogen selbst beantworten können. Jede Frage wird auf einer vierstufigen Likert-Skala beantwortet, die Bewertungen reichen von 0 bis 3, wobei maximal ein Score von 30 erreicht werden kann. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider. Die Minimal Important Difference wurde mit 2,5 Punkten bestimmt (19).

Die Erfassung des DLQI (Version des Fragebogens für Erwachsene) bzw. CDLQI wird in den Leitlinien empfohlen; ein Wert von ≤ 5 gilt jeweils als gute Lebensqualität (4, 9). In der Leitlinie zur Therapie der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen wird ein DLQI-Wert von ≤ 5 als Minimalziel der Therapie angesehen. Anzustreben ist aber laut Leitlinie ein Wert von 0 oder 1, der eine nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkte Lebensqualität kennzeichnet (4). In Anlehnung an die Empfehlungen zu Therapiezielen bei Erwachsenen wurde in der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens für die Auswertung des CDLQI ebenfalls ein Wert von 0 oder 1 als strenges Response-Kriterium verwendet.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt als patientenrelevanter Endpunkt. Die Erfassung der indikationsspezifischen Lebensqualität bei Hauterkrankungen bei Erwachsenen mittels DLQI wurde in einem früheren Verfahren zu Secukinumab (2015-06-01-D-167) als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt (10, 11). Aufgrund der Empfehlung des CDLQI in der pädiatrischen Leitlinie und der Relevanz des DLQI in der Indikation bei erwachsenen Patienten wird auch der für Kinder und Jugendliche etablierte CDLQI als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

In der Studie wurde als weiteres Erhebungsinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der CHAQ (Childhood Assessment Questionnaire) bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis verwendet. Patienten mit Psoriasis-Arthritis sind eine Teilpopulation des hier relevanten Anwendungsgebiets von Secukinumab. In der dossierrelevanten Analysepopulation der Studie CAIN457A2310 hatten nur 11 Patienten (10,3 %) eine Psoriasis-Arthritis. Es stehen nicht ausreichend Patientendaten für eine aussagekräftige Auswertung zur Verfügung. Der CHAQ wurde daher nicht in die Bewertung des Zusatznutzens aufgenommen. Die Ergebnisse zur Veränderung im CHAQ seit Studienbeginn in der Studienpopulation können dem Studienbericht entnommen werden (20-22).

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Im vorliegenden Dossier wurde die Häufigkeit von UE, SUE, schweren UE, UE von besonderem Interesse (gemäß Studienbericht) sowie Studien- bzw. Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE berichtet.

Entwicklungsstatus (Tanner-Score)

Der Entwicklungsstatus wurde anhand des Tanner-Scores ausgewertet. Der Tanner-Score ist Standard in der klinischen Bewertung der pubertären Entwicklung und unterscheidet fünf Stadien: als präpubertär gelten alle Kinder mit einem Tanner-Score von 1, als pubertär gelten dementsprechend alle Kinder und Jugendlichen ab einem Tanner-Score von 2 (23).

Auswertungszeitpunkte

Der co-primäre Endpunkt der Studie CAIN457A2310 (PASI75-Response oder IGA-mod-0/1-Response) war auf Woche 12 terminiert. Nach Woche 12 wurden alle Patienten des Placebo-Arms, die keine PASI75-Response erreicht hatten, auf die beiden Secukinumab-Arme neu randomisiert. Als Ende der Studienbehandlungsphase war Woche 52 definiert. Zu diesem Zeitpunkt endete auch die Studienbehandlung im Etanercept-Vergleichsarm.

In die Auswertung zur Bewertung des Zusatznutzens gingen die Ergebnisse der Placebo-Patienten in die jeweilige Secukinumab-Gruppe mit ein, in die sie zu Woche 12 randomisiert worden waren. Die Auswertungen zu Wirksamkeit und Sicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens erfolgten zu Woche 52.

Statistik

Die für das Dossier angefertigten Analysen wurden für die ITT-Population (FAS) durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und die p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 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 ergab, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wird eine statistische Signifikanz angenommen.

Für kategorielle Variablen wurden zur Beschreibung des Auftretens eines Ereignisses das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) als Risikoschätzer angegeben. Das OR wurde dabei basierend auf exakten logistischen Regressionsmodellen 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 wurden 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.

Eine Besonderheit ergab sich für die Auswertung des CDLQI. Der CDLQI wurde im Studienbericht für alle Patienten < 18 Jahren dargestellt. Der CDLQI wurde bei Patienten, die während der Studie 18 Jahre alt geworden waren, ab diesem Zeitpunkt nicht mehr erhoben. Diese Werte wurden in der binären Analyse durch multiple Imputation ersetzt. Diese Auswertung wurde im Modul 4 E analog dem Studienbericht dargestellt. Da der CDLQI aber nur für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 16 Jahren ausgelegt ist, wurde eine Sensitivitätsanalyse vorgenommen, die nur Patienten im Alter von ≤ 16 Jahren berücksichtigt. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.

Kovariaten in Modellen

In den Regressionsmodellen wurde der jeweilige Baseline-Wert als Kovariable berücksichtigt.

Quellangabe

Sofern nicht anders angegeben, entstammen alle dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur Studie CAIN457A2310 (siehe Anhang 1 bis Anhang 4 zu Modul 4 E).

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse 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).

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Es waren keine Meta-Analysen erforderlich, da nur eine relevante RCT identifiziert wurde (Studie CAIN457A2310), in der Secukinumab gegen Etanercept geprüft wurde.

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.

Patienten mit Therapieversagen unter der Vorbehandlung

Im vorliegenden Dossier werden neben der Hauptanalyse drei Sensitivitätsanalysen (bezeichnet als Sensitivitätsanalysen A, B und C) dargestellt. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Hauptanalyse herangezogen, die die gesamte Studienpopulation gemäß Studienbericht umfasst. Diese Population war auch Gegenstand des Beratungsgesprächs (2). Die Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich dargestellt, da einige Patienten im Etanercept-Arm nicht entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Damit soll außerdem gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist. Im Folgenden werden Definition und Zielsetzung der einzelnen Analysen näher erläutert.

Etanercept ist als eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA definiert worden, und zwar unter Beachtung der Zulassung des Arzneimittels (2). Etanercept ist gemäß Fachinformation nur nach Versagen oder bei Unverträglichkeit einer anderen systemischen Therapie oder einer Lichttherapie zugelassen. In den Einschlusskriterien der Studie wurde dies nicht berücksichtigt. Es wurden also auch Patienten ohne entsprechende Vortherapie in die Studie aufgenommen. Bei Ausschluss der Patienten ohne Versagen einer systemischen Therapie oder Lichttherapie aus der Analyse stehen für die Auswertungen weniger Patientendaten zur Verfügung. Dies führt zu einem Verlust der statistischen Power. Um diesen Verlust auszugleichen, wurden für die Auswertung der Studienpopulation, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten (Sensitivitätsanalyse B) die Patienten, die von Studienbeginn an Secukinumab erhielten (primäre Secukinumab-Arme)

mit den Patienten zusammengefasst werden, die nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt wurden (sekundäre Secukinumab-Arme). Patienten, die bis zu Woche 12 Placebo erhalten und keine PASI75-Response erreicht hatten, wurden jeweils entsprechend der Dosierungsgruppe zugeordnet (Secukinumab niedrige Dosierung bzw. Secukinumab hohe Dosierung), in die sie randomisiert worden waren (gepoolte Auswertung). Alle Datensätze der Patienten der sekundären Secukinumab-Arme flossen bereits ab Studienbeginn (Woche 1) in die Analyse ein.

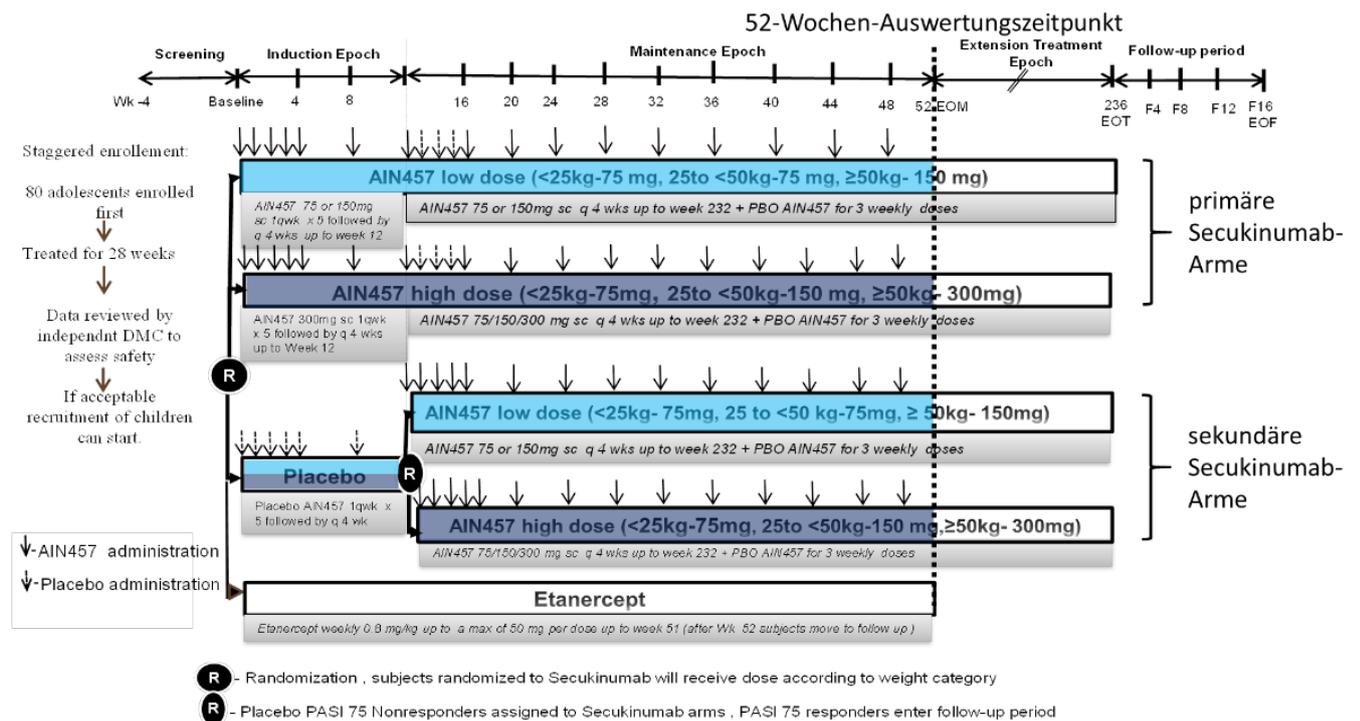


Abbildung 1: Design der Studie CAIN457A2310.

Um die statistische Power in der Sensitivitätsanalyse zu erhöhen, wurden Daten des primären Niedrigdosis- und Hochdosis-Secukinumab-Arms mit den Daten der sekundären Niedrigdosis- bzw. Hochdosis-Secukinumab-Arme zusammengefasst. Die jeweils miteinander gepoolten Arme sind farblich passend markiert (hell-/dunkelblaue Markierungen).

Das Datenpooling in der oben erläuterten Weise ist zulässig, da auch die Zuweisung der Placebo-Patienten nach Woche 12 in die Gruppe mit niedriger bzw. hoher Secukinumab-Dosis randomisiert erfolgte. Ab diesem Zeitpunkt erhielten auch die Patienten der beiden sekundären Secukinumab-Arme die gleiche gewichtsabhängige Secukinumab-Dosis wie die Patienten der beiden primären Secukinumab-Arme. Die Umstellung auf Secukinumab erfolgte nur für Placebo-Patienten ohne PASI75-Response zu Woche 12. Allerdings wurden nur zwei der 26 Placebo-Patienten (7,7 %) der dossierrelevanten Analysepopulation wegen einer PASI75-Response unter Placebo nicht auf Secukinumab umgestellt. Da also nur sehr wenige Patienten nicht auf Secukinumab umgestellt wurden, wird nicht von einer Verzerrung durch den Ausschluss aus der Auswertung ausgegangen. Weiterhin wird durch die Auswertung der kompletten Datensätze (Woche 1 bis Woche 52) die Parallelität des Behandlungsverlaufs

gewährleistet, und es wurden keine fehlenden Daten generiert, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Zunächst wurde durch eine Sensitivitätsanalyse überprüft, dass durch diesen Ansatz das Studienergebnis nicht verzerrt wird. Hierfür wurde das Datenpooling auf die Gesamtpopulation angewendet (Sensitivitätsanalyse A). Diese Sensitivitätsanalyse A lieferte mit der Hauptanalyse konsistente Ergebnisse. Der Vergleich der Behandlungsgruppen bleibt außerdem aussagekräftig, da die Beobachtungsdauer in den einzelnen Behandlungsarmen keine relevanten Unterschiede zeigte. Sie liegen im jeweils gepoolten Niedrigdosis- bzw. Hochdosis-Secukinumab-Arm bzw. im Etanercept-Arm bei durchschnittlich 354 Tagen bzw. 354 Tagen bzw. 334 Tagen. Der Datenpoolingansatz konnte daher auf die Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit einer vorherigen systemischen Therapie oder Lichttherapie angewendet werden (Sensitivitätsanalyse B). Die Sensitivitätsanalyse B lieferte Ergebnisse zur Patientenpopulation, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten. Der Vergleich der Behandlungsgruppen bleibt auch hier aussagekräftig, da die Beobachtungsdauer in den einzelnen Behandlungsarmen keine relevanten Unterschiede zeigte. Sie liegen im jeweils gepoolten Niedrigdosis- bzw. Hochdosis-Secukinumab-Arm bzw. im Etanercept-Arm bei durchschnittlich 303 Tagen bzw. 307 Tagen bzw. 320 Tagen.

Durch den späteren Therapiebeginn bei sekundären Secukinumab-Patienten und die daher geringfügig geringere Behandlungsdauer kann insgesamt die Häufigkeit der UE im Secukinumab-Arm in der Sensitivitätsanalyse B potenziell unterschätzt sein. Um der möglichen Unterschätzung der Häufigkeit der UE unter Secukinumab im Datenpooling-Ansatz Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse zur Häufigkeit von UE (UE-Gesamtraten und UE von besonderem Interesse) ohne Datenpooling in der Subpopulation vorgenommen, also ohne Berücksichtigung der auf Secukinumab umgestellten Patienten des Placebo-Arms (Sensitivitätsanalyse C). Tabelle 4-10 enthält eine Übersicht zur Definition und Zielsetzung der im Dossier dargestellten Haupt- bzw. Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte Haupt- und Sensitivitätsanalysen

Bezeichnung	Definition	Ziel
Hauptanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation der Studie (Full Analysis Set) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptauswertung zur Bewertung des Zusatznutzens
Sensitivitätsanalyse A	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation mit Datenpooling der primären und sekundären Secukinumab-Patienten^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse bei Anwendung des Datenpoolingansatzes^a
Sensitivitätsanalyse B	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie mit Datenpooling^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Patienten, die die Kriterien für eine Behandlung der Patienten mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten
Sensitivitätsanalyse C ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie ohne Datenpooling 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung auf Verzerrung in der UE-Häufigkeit durch den späteren Therapiebeginn bei sekundären Secuinumab-Patienten und die daher geringfügig geringere Behandlungsdauer

a: Der Datenpoolingansatz war nötig um den Verlust der statistischen Power auszugleichen, der bei der Auswertung der Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie entstand.

b: Primäre Secukinumab-Patienten erhielten von Studienbeginn an Secukinumab, sekundäre Secukinumab-Patienten wurden nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt.

c: Es wurden nur Sicherheit und Verträglichkeit ausgewertet.

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI)

Da der CDLQI nur für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 16 Jahren ausgelegt ist, wurde eine Sensitivitätsanalyse vorgenommen, die nur Patienten im Alter von ≤ 16 Jahren berücksichtigt. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.

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 4.3.1.3.6).

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 aus dem direkten Vergleich in den folgenden Subgruppen analysiert:

Präspezifizierte Subgruppen gemäß Studienbericht:

- Alter (< 12 Jahre; ≥ 12 Jahre)
- Gewicht (< 50 kg; ≥ 50 kg)
- Systemische Vorbehandlung (ja; nein).

Nachträglich definierte Subgruppen:

- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Krankheitsschwere (PASI ≤ Median; PASI > Median),
- Region (Europa; andere als Europa).

Es wurden die für den Studienbericht präspezifizierten Subgruppenanalysen herangezogen und die dort verwendeten Trennpunkte gewählt. Bei der Auswertung nach Gewicht wurden aber die

unteren beiden Kategorien (< 25 kg und ≥ 25 bis < 50 kg) in eine Gruppe zusammengefasst, um eine Gruppengröße ≥ 10 Patienten zu erreichen.

Zusätzlich wurden Auswertungen nach Geschlecht, Krankheitsschwere und Region aufgenommen, um die Anforderungen der Verfahrensordnung zu erfüllen. Als Trennpunkte für die Subgruppenauswertung nach Krankheitsschwere wurde die Aufteilung nach Median gewählt, um eine gleichmäßige Gruppengröße zu erhalten. Für die Subgruppenauswertung nach Region wurde unterteilt in Europa und andere Regionen. Dafür wurden andere Regionen als Europa als eine Kategorie zusammengefasst, da die einzelnen Regionen zu gering besetzt waren und eine getrennte Auswertung nicht möglich war. Die Zuordnung erfolgte nach Definition der Region Europa durch die Vereinten Nationen (24).

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe jeweils mindestens zehn Patienten umfasste; bei kontinuierlichen Variablen war dafür die Anzahl der tatsächlich auswertbaren Patienten ausschlaggebend, da keine Imputation fehlender Werte erfolgte. Außerdem erfolgten Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse nur, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren. Für UE nach SOC und PT erfolgten Subgruppenanalysen generell nur, wenn das Ergebnis in der Hauptauswertung signifikant war.

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 $\text{Behandlung} \times \text{Subgruppenvariable}$ erweitert. Ein p-Wert von $< 0,05$ zeigt einen Anhaltspunkt für eine Interaktion an.

Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang 1 zu Modul 4 E zu entnehmen.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

⁸ 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.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

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.*

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

- *Genauere 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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen, da direkt vergleichende Evidenz im Anwendungsgebiet vorliegt.

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 4-11: 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
CAIN457A2310	ja	ja	laufend ^a	52 Wochen	Secukinumab (niedrige Dosis) Secukinumab (hohe Dosis), Placebo Etanercept
CAIN457A2311	ja	ja	laufend	208 Wochen	Secukinumab (niedrige Dosis) Secukinumab (hohe Dosis)
a: Die Extensionsphase der Studie läuft derzeit noch. Die Behandlungsphase mit dem Vergleichsarm Etanercept ist beendet.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 2. Juli 2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CAIN457A2311	Keine Vergleichstherapie, die der zVT entspricht.

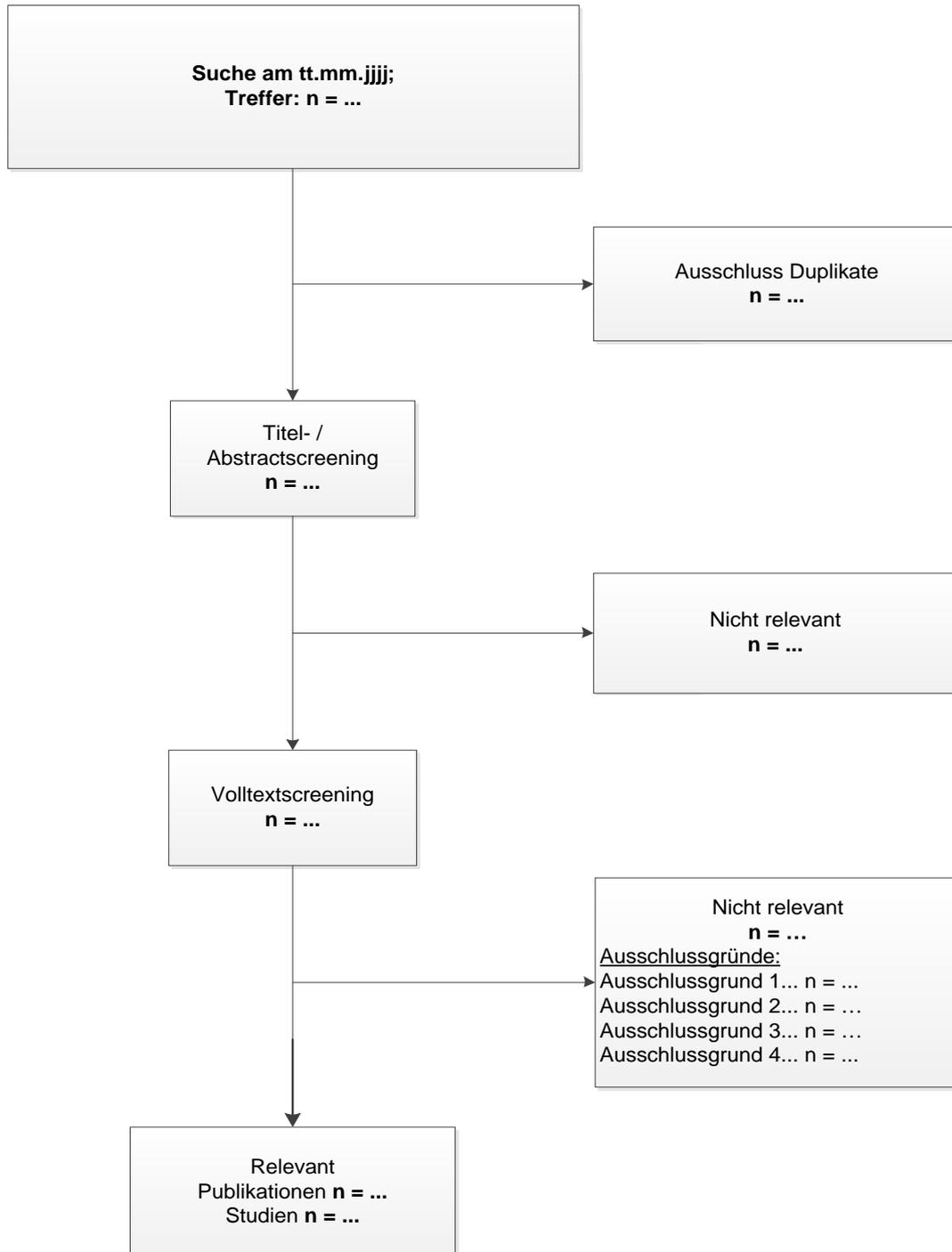
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



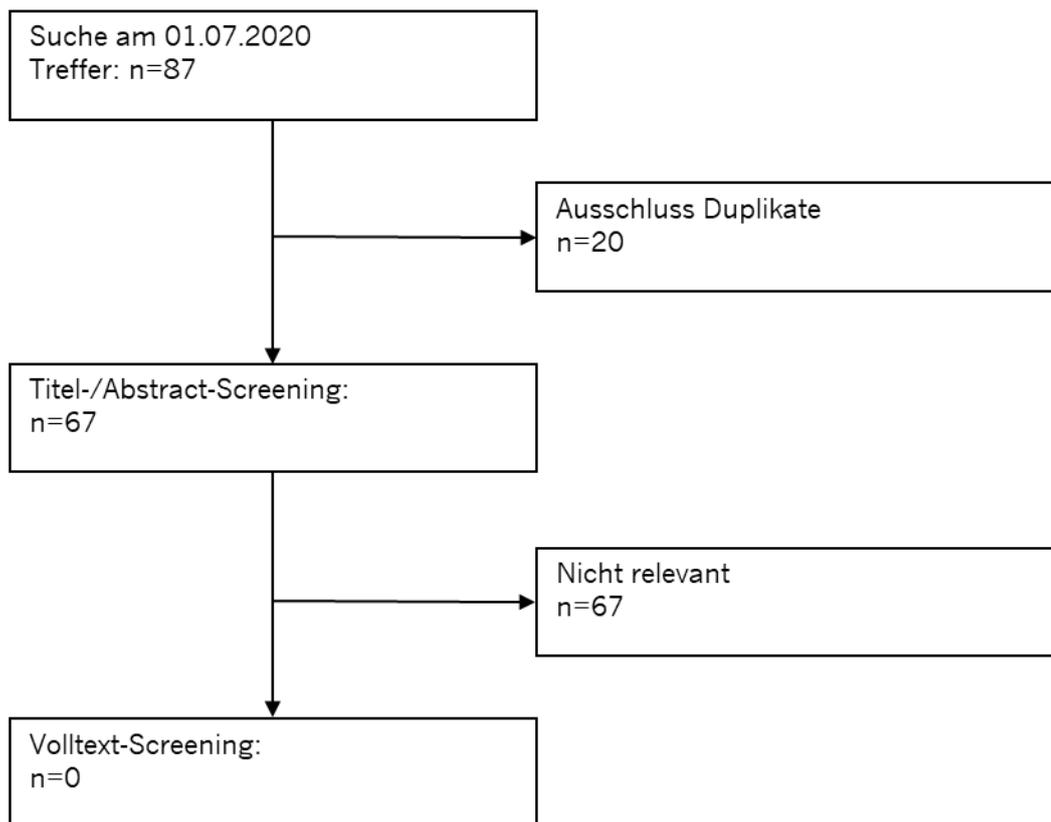


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CAIN457 A2310	NCT02471144 (25)	ja	nein	laufend ^b
	ICTRP NCT02471144 (26) 2014-005663-32 (27) JPRN-JapicCTI-163284 (28)			
	EudraCT 2014-005663-32 (29)			
	AMIS: keine Ergebnisberichte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			
<p>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.</p> <p>b: Die Extensionsphase der Studie läuft derzeit noch. Zur Bewertung wird die abgeschlossene Kernphase der Studie, bestehend aus Induktions- und Erhaltungsphase über insgesamt 52 Wochen, herangezogen.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 2. Juli 2020 ab.

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 4-11) 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 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Die Tabelle gibt den Recherchestand zum 2. Juli 2020 an.

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 4.3.1.1.4) 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 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CAIN457 A2310	ja	ja	nein	ja (20-22)	ja (25, 29)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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>						

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 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CAIN457 A2310	RCT, doppelblind (Placebo) bzw. einfach verblindet (Etanercept), parallel	Kinder und Jugendliche (6 bis < 18 Jahre) mit schwerer Plaque- Psoriasis	SEC niedrig (n= 40) SEC hoch (n= 40) Placebo (n = 41) Etanercept (n=41)	Induktionsphase: bis Woche 12 Erhaltungsphase: bis Woche 52 ^a Extensionsphase: bis Woche 236 ^b	Europa, Amerika, Afrika, Asien Studienbeginn: 9/2015 Ende der Erhaltungsphase: 9/2019	<u>Co-primärer Endpunkt:</u> PASI 75 und IGA mod 2011 0/1 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PASI 50/90/100 PASI-Rebound BSA CDLQI CHAQ UE Entwicklungsstatus
<p>a: Patienten, die bis Woche 12 mit Placebo behandelt wurden und keine PASI75-Response erreicht hatten, erhielten hier Secukinumab in niedriger oder hoher Dosierung. Die Zuteilung erfolgte randomisiert.</p> <p>b: Der Etanercept-Arm endete zu Woche 52.</p>						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Secukinumab niedrige Dosis ^a	Secukinumab hohe Dosis ^a	Placebo ^d	Etanercept
CAIN457 A2310	Auftitration^b				
	Körpergewicht				
	< 25 kg	<u>75 mg</u> als 1 x 75 mg s. c. q1w ^{b,c}	<u>75 mg</u> als 1 x 75 mg s. c. q1w ^{b,c}	1 x Placebo s. c. q1w	0,8 mg/kg, bis zu 50 mg q1w
	25 kg bis < 50 kg	<u>75 mg</u> als 1 x 75 mg s. c. + 1 Placebo s. c. q1w	<u>150 mg</u> als 2 x 75 mg s. c. q1w	2 x Placebo s. c. q1w	0,8 mg/kg, bis zu 50 mg q1w
	≥ 50 kg	<u>150 mg</u> s. c. als 1 x 150 mg s. c. + 1 Placebo s. c. q1w	<u>300 mg</u> s. c. als 2 x 150 mg s. c. q1w	2 x Placebo s. c. q1w	0,8 mg/kg, bis zu 50 mg q1w
	Erhaltungstherapie^b				
	Körpergewicht				
	< 25 kg	<u>75 mg</u> als 1 x 75 mg s. c. q4w ^{b,c}	<u>75 mg</u> als 1 x 75 mg s. c. q4w ^{b,c}	1 x Placebo s.c. q4w	0,8 mg/kg, bis zu 50 mg q1w
	25 kg bis < 50 kg	<u>75 mg</u> als 1 x 75 mg s. c. + 1 Placebo s. c. q4w	<u>150 mg</u> als 2 x 75 mg s. c. q4w	2 x Placebo s.c. q4w	0,8 mg/kg, bis zu 50 mg q1w
	≥ 50 kg	<u>150 mg</u> s. c. als 1 x 150 mg s. c. + 1 Placebo s. c. q4w	<u>300 mg</u> s. c. als 2 x 150 mg s. c. q4w	2 x Placebo s.c. q4w	0,8 mg/kg, bis zu 50 mg q1w
q1w: jede Woche; q4w: alle vier Wochen; s. c.: subkutan.					
a: Die Dosierung erfolgte gewichtsabhängig.					
b: Die Auftitration bestand aus fünf Injektionen im Abstand von jeweils einer Woche (zu Randomisierung sowie zu den Wochen 1, 2, 3 und 4). Anschließend begann die Erhaltungstherapie mit einer Injektionsfrequenz von einmal alle vier Wochen (Wochen 8, 12, 16 usw.). Primäre Secukinumab-Patienten erhielten außerdem an den Visiten zu den Wochen 13, 14 und 15 Placebo-Injektionen, da zu diesem Zeitpunkt die Auftitration für die sekundären Secukinumab-Patienten erfolgte (von Placebo auf Secukinumab umgestellte Patienten).					
c: Für Patienten mit einem Gewicht < 25 kg war die Dosierung in beiden Armen gleich, um eine zu hohe Exposition zu vermeiden.					
d: Placebo-Patienten, die zu Woche 12 keine PASI75-Response erreichten, wurden nach Woche 12 auf Secukinumab umgestellt. Die Zuteilung auf die Dosisgruppen erfolgte randomisiert, die Patienten erhielten ebenfalls eine Auftitration. Placebo-Patienten, die eine PASI75-Response erreichten, konnten direkt in die behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase von acht Wochen eintreten.					

Hauptanalyse

Die Hauptanalyse umfasst die gesamte Studienpopulation.

Tabelle 4-18: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Randomisiert (RAN)	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)
Full Analysis Set (FAS)	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)
Studienabbruch während der Induktionsphase	1 (2,5)	2 (5,0)	0 (0,0)	3 (2,5)
Gründe für den Studienabbruch während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (0,8)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	1 (2,5)	1 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,7)
Studienabbruch während der Erhaltungsphase	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (1,7)
Gründe für den Studienabbruch während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,8)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,8)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienmedikament während der Induktionsphase				
Studienmedikament erhalten	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)
Studienmedikament nicht erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Induktionsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	39 (97,5)	38 (95,0)	40 (97,6)	117 (96,7)
Vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase	1 (2,5)	2 (5,0)	1 (2,4)	4 (3,3)
Primäre Gründe für das vorzeitige Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (0,8)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,8)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einverständniserklärung	1 (2,5)	1 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,7)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Studienmedikament während der Erhaltungsphase				
Studienmedikament erhalten	39 (97,5)	38 (95,0)	40 (97,6)	117 (96,7)
Studienmedikament nicht erhalten	1 (2,5)	2 (5,0)	1 (2,4)	4 (3,3)
Erhaltungsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	38 (95,0)	37 (92,5)	34 (82,9)	109 (90,1)
Doppelt-verblindetes Studienmedikament während Erhaltungsphase vorzeitig abgesetzt	1 (2,5)	1 (2,5)	6 (14,6)	8 (6,6)
Primärer Grund für vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (1,7)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	1 (2,5)	3 (7,3)	4 (3,3)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,8)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,8)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einwilligungserklärung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichungen während der Induktionsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	9 (22,5)	12 (30,0)	18 (43,9)	39 (32,2)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	2 (5,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Abweichung von der Behandlung	1 (2,5)	1 (2,5)	7 (17,1)	9 (7,4)
Verbotenes Begleitmedikament	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Abweichung	8 (20,0)	10 (25,0)	11 (26,8)	29 (24,0)
Protokollabweichungen während der Erhaltungsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	13 (32,5)	14 (35,0)	21 (51,2)	48 (39,7)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abweichung von der Behandlung	8 (20,0)	7 (17,5)	16 (39,0)	31 (25,6)
Verbotene Begleitmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (1,7)
Andere Abweichung	8 (20,0)	8 (20,0)	6 (14,6)	22 (18,2)
ETA: Etanercept; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]; N: Anzahl der Patienten gesamt; RAN: Randomisierte Patienten; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 1.1.				

Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Beobachtungsdauer				
Studienteilnahme in der Induktionsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	85,1 ± 13,5	86,4 ± 19,7	87,3 ± 8,8	86,2 ± 14,5
Median (in Tagen)	85,0	85,0	85,0	85,0
Spanne (in Tagen)	9 – 106	15 – 176	78 – 134	9 – 176
Studienteilnahme in der Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	277,5 ± 18,3	279,8 ± 12,0	253,7 ± 76,3	270,1 ± 47,5
Median (in Tagen)	281,0	281,0	281,0	281,0
Spanne (in Tagen)	175 – 309	223 – 309	24 – 305	24 – 309
Studienteilnahme in der Induktions- und Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	354,6 ± 58,8	351,3 ± 63,3	333,8 ± 83,3	346,5 ± 69,4
Median (in Tagen)	365,0	365,0	365,0	365,0
Spanne (in Tagen)	9 – 393	15 – 386	85 – 394	9 – 394
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 1.2.				

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Hauptanalyse)

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Alter (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	13,7 ± 2,9	13,2 ± 3,2	13,5 ± 2,9	13,5 ± 3,0
Median	14,5	14,0	14,0	14,0
Spanne	7 – 17	6 – 17	6 – 17	6 – 17
Altersgruppe (in Jahren), n (%)				
< 12	8 (20,0)	9 (22,5)	10 (24,4)	27 (22,3)
≥ 12	32 (80,0)	31 (77,5)	31 (75,6)	94 (77,7)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	13 (32,5)	17 (42,5)	16 (39,0)	46 (38,0)
Weiblich	27 (67,5)	23 (57,5)	25 (61,0)	75 (62,0)
Gewicht (in kg)				
Mittelwert ± SD	52,6 ± 15,3	53,6 ± 20,2	52,0 ± 19,4	52,7 ± 18,3

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Median	51,5	51,0	50,0	50,7
Spanne	21 – 85	20,5 – 116	20,5 – 105,5	20,5 – 116
Gewichtskategorie (in kg), n (%)				
< 25	2 (5,0)	3 (7,5)	4 (9,8)	9 (7,4)
≥ 25 – < 50	17 (42,5)	15 (37,5)	16 (39,0)	48 (39,7)
≥ 50	21 (52,5)	22 (55,0)	21 (51,2)	64 (52,9)
Größe (in cm)				
Mittelwert ± SD	159,1 ± 14,8	156,5 ± 18,5	154,6 ± 16,5	156,7 ± 16,6
Median	160,0	159,0	158,0	160,0
Spanne	121 – 185	115 – 194	118 – 183	115 – 194
BMI (kg/m²)				
Mittelwert ± SD	20,3 ± 3,6	21,2 ± 4,4	21,0 ± 4,8	20,8 ± 4,3
Median	19,5	20,5	21,0	20,4
Spanne	14,1 – 30,7	11,1 – 33,9	13,7 – 31,5	11,1 – 33,9
Status der Gebärfähigkeit, n (%)				
Gebärfähig	17 (42,5)	16 (40,0)	16 (39,0)	49 (40,5)
Prämenarchal	10 (25,0)	7 (17,5)	9 (22,0)	26 (21,5)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	34 (85,0)	34 (85,0)	30 (73,2)	98 (81,0)
Schwarz	1 (2,5)	1 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,7)
Asiatisch	1 (2,5)	2 (5,0)	3 (7,3)	6 (5,0)
Indigene Völker Amerikas	3 (7,5)	3 (7,5)	8 (19,5)	14 (11,6)
Andere	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch/Latino	4 (10,0)	4 (10,0)	9 (22,0)	17 (14,0)
Nicht hispanisch oder Latino	29 (72,5)	31 (77,5)	27 (65,9)	87 (71,9)
Unbekannt	4 (10,0)	2 (5,0)	2 (4,9)	8 (6,6)
Region, n (%)				
Afrika	1 (2,5)	1 (2,5)	4 (9,8)	6 (5,0)
Amerika	4 (10,0)	5 (12,5)	8 (19,5)	17 (14,0)
Asien	7 (17,5)	2 (5,0)	5 (12,2)	14 (11,6)
Europa	28 (70,0)	32 (80,0)	24 (58,5)	84 (69,4)
BMI: Body Mass Index; ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 1.3.				

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Hauptanalyse)

Erkrankungshistorie	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Diagnose der Plaque-Psoriasis, n (%)				
Ja	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)
Zeit seit der ersten Diagnose der Plaque-Psoriasis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	4,8 ± 4,3	5,4 ± 4,7	4,5 ± 3,7	4,9 ± 4,2
Median	3,8	3,3	3,9	3,8
Spanne	0,3 – 17,0	0,4 – 17,2	0,3 – 14,0	0,3 – 17,2
Diagnose einer Psoriasis-Arthritis, n (%)				
Ja	5 (12,5)	3 (7,5)	3 (7,3)	11 (9,1)
Nein	35 (87,5)	37 (92,5)	38 (92,7)	110 (90,9)
Zeit seit erster Diagnose der Psoriasis-Arthritis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	4,7 ± 3,4	1,9 ± 2,0	1,4 ± 1,1	3,0 ± 2,9
Median	3,5	0,8	1,2	2,1
Spanne	1,6 – 9,7	0,7 – 4,2	0,3 – 2,6	0,3 – 9,7
Vorherige Psoriasis-Behandlungen, n (%)				
Ja	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)
Vorherige systemische Therapien, n (%)				
Ja	26 (65,0)	21 (52,5)	19 (46,3)	66 (54,5)
Therapieversagen ja	24 (60,0)	17 (42,5)	14 (34,1)	55 (45,5)
Therapieversagen nein	2 (5,0)	4 (10,0)	5 (12,2)	11 (9,1)
Nein	14 (35,0)	19 (47,5)	22 (53,7)	55 (45,5)
Vorherige Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	17 (42,5)	23 (57,5)	21 (51,2)	61 (50,4)
Therapieversagen ja	15 (37,5)	17 (42,5)	18 (43,9)	50 (41,3)
Therapieversagen nein	2 (5,0)	6 (15,0)	3 (7,3)	11 (9,1)
Nein	23 (57,5)	17 (42,5)	20 (48,8)	60 (49,6)
Vorherige topische Therapie, n (%)				
Ja	32 (80,0)	36 (90,0)	38 (92,7)	106 (87,6)

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

Behandlungsgruppen				
Erkrankungshistorie	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Therapieversagen ja	27 (67,5)	30 (75,0)	31 (75,6)	88 (72,7)
Therapieversagen nein	5 (12,5)	6 (15,0)	7 (17,1)	18 (14,9)
Nein	8 (20,0)	4 (10,0)	3 (7,3)	15 (12,4)
Therapieversagen bei mindestens einer systemischen Therapie oder Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	31 (77,5)	28 (70,0)	26 (63,4)	85 (70,2)
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; SEC: Secukinumab; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].				
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 1.4.				

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Hauptanalyse)

Behandlungsgruppen				
Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
PASI-Wert zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	27,6 ± 6,9	28,0 ± 8,7	28,4 ± 9,1	28,0 ± 8,2
Median	25,6	25,5	24,8	25,1
Spanne	20,2 – 48,0	17,2 – 58,8	20,1 – 59,8	17,2 – 59,8
PASI > 20 bei Studienbeginn, n (%)				
≤ 20	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (0,8)
> 20	40 (100,0)	39 (97,5)	41 (100,0)	120 (99,2)
BSA gesamt zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	37,6 ± 13,9	40,3 ± 17,6	43,1 ± 19,6	40,4 ± 17,2
Median	36,7	36,8	37,7	36,8
Spanne	12,0 – 72,5	16,0 – 94,0	13,1 – 90,5	12,0 – 94,0
Wert des IGA mod 2011 zu Studienbeginn, n (%)				
3 = mittelschwere Erkrankung	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (0,8)
4 = schwere Erkrankung	40 (100,0)	39 (97,5)	41 (100,0)	120 (99,2)
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 1.5.				

Sensitivitätsanalyse A

Die Sensitivitätsanalyse A umfasst die gesamte Studienpopulation, wobei im Unterschied zur Hauptanalyse Patienten der sekundären Secukinumab-Arme mit den Patienten der primären Secukinumab-Arme zusammengefasst wurden (Datenpooling).

Tabelle 4-23: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Randomisiert (RAN)	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Full Analysis Set (FAS)	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Studienabbruch während der Induktionsphase	1 (1,8)	2 (3,4)	0 (0,0)	3 (1,9)
Gründe für den Studienabbruch während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,3)
Studienabbruch während der Erhaltungsphase	0 (0,0)	1 (1,7)	2 (4,9)	3 (1,9)
Gründe für den Studienabbruch während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,6)
Protokollabweichung	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (2,4)	2 (1,3)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienmedikament während der Induktionsphase				
Studienmedikament erhalten	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Studienmedikament nicht erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Induktionsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	55 (98,2)	56 (96,6)	40 (97,6)	151 (97,4)
Vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase	1 (1,8)	2 (3,4)	1 (2,4)	4 (2,6)
Primäre Gründe für das vorzeitige Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,6)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einverständniserklärung	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,3)
Studienmedikament während der Erhaltungsphase				
Studienmedikament erhalten	55 (98,2)	56 (96,6)	40 (97,6)	151 (97,4)
Studienmedikament nicht erhalten	1 (1,8)	2 (3,4)	1 (2,4)	4 (2,6)
Erhaltungsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	53 (94,6)	53 (91,4)	34 (82,9)	140 (90,3)
Doppelt-verblindetes Studienmedikament während Erhaltungsphase vorzeitig abgesetzt	2 (3,6)	3 (5,2)	6 (14,6)	11 (7,1)
Primärer Grund für vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	2 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)	3 (1,9)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	1 (1,7)	3 (7,3)	4 (2,6)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,6)
Protokollabweichung	0 (0,0)	2 (3,4)	1 (2,4)	3 (1,9)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einwilligungserklärung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichungen während der Induktionsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	14 (25,0)	17 (29,3)	18 (43,9)	49 (31,6)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,3)
Abweichung von der Behandlung	1 (1,8)	2 (3,4)	7 (17,1)	10 (6,5)
Verbotenes Begleitmedikament	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Abweichung	13 (23,2)	15 (25,9)	11 (26,8)	39 (25,2)
Protokollabweichungen während der Erhaltungsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	19 (33,9)	20 (34,5)	21 (51,2)	60 (38,7)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abweichung von der Behandlung	12 (21,4)	12 (20,7)	16 (39,0)	40 (25,8)
Verbotene Begleitmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (1,3)
Andere Abweichung	10 (17,9)	10 (17,2)	6 (14,6)	26 (16,8)
ETA: Etanercept; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]; N: Anzahl der Patienten gesamt; RAN: Randomisierte Patienten; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 1.1.				

Tabelle 4-24: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Studienteilnahme in der Induktionsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	86,2 ± 13,4	87,0 ± 17,0	87,3 ± 8,8	86,8 ± 13,8
Median (in Tagen)	85,0	85,0	85,0	85,0
Spanne (in Tagen)	9 – 137	15 – 176	78 – 134	9 – 176
Studienteilnahme in der Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	273,4 ± 35,6	277,3 ± 31,6	253,7 ± 76,3	269,6 ± 49,3
Median (in Tagen)	281,0	281,0	281,0	281,0
Spanne (in Tagen)	42 – 309	64 – 316	24 – 305	24 – 316
Studienteilnahme in der Induktions- und Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	353,7 ± 58,5	353,7 ± 60,2	333,8 ± 83,3	348,4 ± 66,7
Median (in Tagen)	365,0	365,0	365,0	365,0
Spanne (in Tagen)	9 – 393	15 – 401	85 – 394	9 – 401
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 1.2.				

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Sensitivitätsanalyse A)

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Alter (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	13,6 ± 3,0	13,5 ± 3,2	13,5 ± 2,9	13,5 ± 3,1
Median	14,0	14,5	14,0	14,0
Spanne	7 – 17	6 – 17	6 – 17	6 – 17
Altersgruppe (in Jahren), n (%)				
< 12	13 (23,2)	12 (20,7)	10 (24,4)	35 (22,6)
≥ 12	43 (76,8)	46 (79,3)	31 (75,6)	120 (77,4)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	20 (35,7)	27 (46,6)	16 (39,0)	63 (40,6)
Weiblich	36 (64,3)	31 (53,4)	25 (61,0)	92 (59,4)

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Gewicht (in kg)				
Mittelwert ± SD	52,3 ± 16,2	55,9 ± 22,6	52,0 ± 19,4	53,6 ± 19,6
Median	50,1	51,7	50,0	50,5
Spanne	21 – 88,9	17,6 – 116	20,5 – 105,5	17,6 – 116
Gewichtskategorie (in kg), n (%)				
< 25	4 (7,1)	4 (6,9)	4 (9,8)	12 (7,7)
≥ 25 – < 50	24 (42,9)	22 (37,9)	16 (39,0)	62 (40,0)
≥ 50	28 (50,0)	32 (55,2)	21 (51,2)	81 (52,3)
Größe (in cm)				
Mittelwert ± SD	158,1 ± 15,5	156,2 ± 18,3	154,6 ± 16,5	156,4 ± 16,8
Median	160,0	159,0	158,0	160,0
Spanne	121 – 185	115 – 194	118 – 183	115 – 194
BMI (kg/m²)				
Mittelwert ± SD	20,4 ± 3,8	22,1 ± 5,8	21,0 ± 4,8	21,2 ± 4,9
Median	19,5	21,3	21,0	20,5
Spanne	14,1 – 30,7	11,1 – 42,5	13,7 – 31,5	11,1 – 42,5
Status der Gebärfähigkeit, n (%)				
Gebärfähig	23 (41,1)	23 (39,7)	16 (39,0)	62 (40,0)
Prämenarchal	13 (23,2)	8 (13,8)	9 (22,0)	30 (19,4)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	47 (83,9)	50 (86,2)	30 (73,2)	127 (81,9)
Schwarz	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,3)
Asiatisch	2 (3,6)	2 (3,4)	3 (7,3)	7 (4,5)
Indigene Völker Amerikas	5 (8,9)	4 (6,9)	8 (19,5)	17 (11,0)
Andere	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,3)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch/Latino	6 (10,7)	6 (10,3)	9 (22,0)	21 (13,5)
Nicht hispanisch oder Latino	43 (76,8)	43 (74,1)	27 (65,9)	113 (72,9)
Unbekannt	4 (7,1)	3 (5,2)	2 (4,9)	9 (5,8)
Region, n (%)				
Afrika	3 (5,4)	3 (5,2)	4 (9,8)	10 (6,5)
Amerika	6 (10,7)	7 (12,1)	8 (19,5)	21 (13,5)
Asien	8 (14,3)	2 (3,4)	5 (12,2)	15 (9,7)
Europa	39 (69,6)	46 (79,3)	24 (58,5)	109 (70,3)

Behandlungsgruppen				
Patientencharakteristika	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
BMI: Body Mass Index; ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 1.3.				

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Sensitivitätsanalyse A)

Behandlungsgruppen				
Erkrankungshistorie	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Diagnose der Plaque-Psoriasis, n (%)				
Ja	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Zeit seit der ersten Diagnose der Plaque-Psoriasis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	4,9 ± 4,4	5,9 ± 5,0	4,5 ± 3,7	5,2 ± 4,5
Median	3,8	4,1	3,9	3,9
Spanne	0,3 – 17,0	0,4 – 17,5	0,3 – 14,0	0,3 – 17,5
Diagnose einer Psoriasis-Arthritis, n (%)				
Ja	6 (10,7)	5 (8,6)	3 (7,3)	14 (9,0)
Nein	50 (89,3)	53 (91,4)	38 (92,7)	141 (91,0)
Zeit seit erster Diagnose der Psoriasis-Arthritis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	4,0 ± 3,6	2,4 ± 2,5	1,4 ± 1,1	2,9 ± 2,9
Median	2,8	0,8	1,2	1,9
Spanne	0,1 – 9,7	0,5 – 5,9	0,3 – 2,6	0,1 – 9,7
Vorherige Psoriasis-Behandlungen, n (%)				
Ja	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Vorherige systemische Therapien, n (%)				
Ja	33 (58,9)	32 (55,2)	19 (46,3)	84 (54,2)
Therapieversagen ja	30 (53,6)	27 (46,6)	14 (34,1)	71 (45,8)
Therapieversagen nein	3 (5,4)	5 (8,6)	5 (12,2)	13 (8,4)
Nein	23 (41,1)	26 (44,8)	22 (53,7)	71 (45,8)

Erkrankungshistorie	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Vorherige Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	22 (39,3)	36 (62,1)	21 (51,2)	79 (51,0)
Therapieversagen ja	18 (32,1)	27 (46,6)	18 (43,9)	63 (40,6)
Therapieversagen nein	4 (7,1)	9 (15,5)	3 (7,3)	16 (10,3)
Nein	34 (60,7)	22 (37,9)	20 (48,8)	76 (49,0)
Vorherige topische Therapie, n (%)				
Ja	46 (82,1)	54 (93,1)	38 (92,7)	138 (89,0)
Therapieversagen ja	41 (73,2)	48 (82,8)	31 (75,6)	120 (77,4)
Therapieversagen nein	5 (8,9)	6 (10,3)	7 (17,1)	18 (11,6)
Nein	10 (17,9)	4 (6,9)	3 (7,3)	17 (11,0)
Therapieversagen bei mindestens einer systemischen Therapie oder Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	39 (69,6)	42 (72,4)	26 (63,4)	107 (69,0)
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; SEC: Secukinumab; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]. Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 1.4.				

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Sensitivitätsanalyse A)

Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
PASI-Wert zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	28,2 ± 7,4	27,2 ± 7,8	28,4 ± 9,1	27,9 ± 8,0
Median	26,0	25,5	24,8	25,2
Spanne	20,2 – 48,0	17,2 – 58,8	20,1 – 59,8	17,2 – 59,8
PASI > 20 bei Studienbeginn, n (%)				
≤ 20	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)
> 20	56 (100,0)	57 (98,3)	41 (100,0)	154 (99,4)
BSA gesamt zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	38,7 ± 15,9	38,6 ± 16,5	43,1 ± 19,6	39,8 ± 17,2
Median	36,4	35,3	37,7	36,0
Spanne	12,0 – 72,5	16,0 – 94,0	13,1 – 90,5	12,0 – 94,0
Wert des IGA mod 2011 zu Studienbeginn, n (%)				
3 = mittelschwere Erkrankung	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)
4 = schwere Erkrankung	56 (100,0)	57 (98,3)	41 (100,0)	154 (99,4)
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 1.5.				

Sensitivitätsanalyse B

Die Sensitivitätsanalyse B umfasst nur die Patienten, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten. Patienten der sekundären Secukinumab-Arme wurden hierfür mit den Patienten der primären Secukinumab-Arme zusammengefasst (Datenpooling).

Tabelle 4-28: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Randomisiert (RAN)	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Full Analysis Set (FAS)	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Studienabbruch während der Induktionsphase	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Gründe für den Studienabbruch während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Studienabbruch während der Erhaltungsphase	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (3,8)	2 (1,9)
Gründe für den Studienabbruch während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (0,9)
Protokollabweichung	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,9)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienmedikament während der Induktionsphase				
Studienmedikament erhalten	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Studienmedikament nicht erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Induktionsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	38 (97,4)	42 (100,0)	26 (100,0)	106 (99,1)
Vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Primäre Gründe für das vorzeitige Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einverständniserklärung	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Studienmedikament während der Erhaltungsphase				
Studienmedikament erhalten	38 (97,4)	42 (100,0)	26 (100,0)	106 (99,1)
Studienmedikament nicht erhalten	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Erhaltungsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	37 (94,9)	40 (95,2)	21 (80,8)	98 (91,6)
Doppelt-verblindetes Studienmedikament während Erhaltungsphase vorzeitig abgesetzt	1 (2,6)	2 (4,8)	5 (19,2)	8 (7,5)
Primärer Grund für vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (3,8)	2 (1,9)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	1 (2,4)	3 (11,5)	4 (3,7)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (0,9)
Protokollabweichung	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,9)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einwilligungserklärung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichungen während der Induktionsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	9 (23,1)	9 (21,4)	12 (46,2)	30 (28,0)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abweichung von der Behandlung	1 (2,6)	1 (2,4)	4 (15,4)	6 (5,6)
Verbotenes Begleitmedikament	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Abweichung	8 (20,5)	9 (21,4)	8 (30,8)	25 (23,4)
Protokollabweichungen während der Erhaltungsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	12 (30,8)	17 (40,5)	14 (53,8)	43 (40,2)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abweichung von der Behandlung	8 (20,5)	11 (26,2)	11 (42,3)	30 (28,0)
Verbotene Begleitmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Abweichung	6 (15,4)	7 (16,7)	4 (15,4)	17 (15,9)
ETA: Etanercept; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]; N: Anzahl der Patienten gesamt; RAN: Randomisierte Patienten; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 1.1.				

Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Studienteilnahme in der Induktionsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	85,0 ± 13,5	86,4 ± 7,3	86,6 ± 5,0	86,0 ± 9,6
Median (in Tagen)	85,0	85,0	85,0	85,0
Spanne (in Tagen)	9 – 106	78 – 127	81 – 108	9 – 127
Studienteilnahme in der Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	277,3 ± 18,6	276,2 ± 36,2	245,9 ± 85,0	269,2 ± 50,3
Median (in Tagen)	281,0	281,0	281,0	281,0
Spanne (in Tagen)	175 – 309	64 – 316	24 – 304	24 – 316
Studienteilnahme in der Induktions- und Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	354,2 ± 59,5	361,6 ± 36,6	331,5 ± 82,5	351,6 ± 59,4
Median (in Tagen)	365,0	365,0	365,0	365,0
Spanne (in Tagen)	9 – 393	148 – 401	113 – 388	9 – 401
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 1.2.				

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Sensitivitätsanalyse B)

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Alter (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	13,7 ± 3,1	13,5 ± 3,3	13,5 ± 2,9	13,6 ± 3,1
Median	15,0	14,5	14,0	14,0
Spanne	7 – 17	6 – 17	6 – 17	6 – 17
Altersgruppe (in Jahren), n (%)				
< 12	9 (23,1)	9 (21,4)	6 (23,1)	24 (22,4)
≥ 12	30 (76,9)	33 (78,6)	20 (76,9)	83 (77,6)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	14 (35,9)	22 (52,4)	10 (38,5)	46 (43,0)
Weiblich	25 (64,1)	20 (47,6)	16 (61,5)	61 (57,0)

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Gewicht (in kg)				
Mittelwert ± SD	52,9 ± 16,5	56,1 ± 23,7	52,2 ± 19,9	54,0 ± 20,3
Median	50,5	51,0	50,9	50,7
Spanne	21 – 88,9	17,6 – 116	20,5 – 105,5	17,6 – 116
Gewichtskategorie (in kg), n (%)				
< 25	2 (5,1)	3 (7,1)	3 (11,5)	8 (7,5)
≥ 25 – < 50	17 (43,6)	16 (38,1)	8 (30,8)	41 (38,3)
≥ 50	20 (51,3)	23 (54,8)	15 (57,7)	58 (54,2)
Größe (in cm)				
Mittelwert ± SD	158,8 ± 14,8	155,8 ± 19,5	154,4 ± 17,4	156,6 ± 17,3
Median	161,0	159,0	158,0	160,0
Spanne	121 – 185	115 – 194	118 – 183	115 – 194
BMI (kg/m²)				
Mittelwert ± SD	20,5 ± 3,9	22,2 ± 6,1	21,0 ± 4,6	21,3 ± 5,1
Median	19,6	20,8	21,1	20,4
Spanne	14,1 – 30,7	12,6 – 42,5	14,7 – 31,5	12,6 – 42,5
Status der Gebärfähigkeit, n (%)				
Gebärfähig	15 (38,5)	14 (33,3)	11 (42,3)	40 (37,4)
Prämenarchal	10 (25,6)	6 (14,3)	5 (19,2)	21 (19,6)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	32 (82,1)	37 (88,1)	20 (76,9)	89 (83,2)
Schwarz	1 (2,6)	1 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,9)
Asiatisch	2 (5,1)	1 (2,4)	2 (7,7)	5 (4,7)
Indigene Völker Amerikas	3 (7,7)	2 (4,8)	4 (15,4)	9 (8,4)
Andere	1 (2,6)	1 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,9)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch/Latino	4 (10,3)	4 (9,5)	4 (15,4)	12 (11,2)
Nicht hispanisch oder Latino	29 (74,4)	31 (73,8)	17 (65,4)	77 (72,0)
Unbekannt	3 (7,7)	3 (7,1)	2 (7,7)	8 (7,5)
Region, n (%)				
Afrika	2 (5,1)	2 (4,8)	3 (11,5)	7 (6,5)
Amerika	4 (10,3)	5 (11,9)	4 (15,4)	13 (12,1)
Asien	8 (20,5)	1 (2,4)	3 (11,5)	12 (11,2)
Europa	25 (64,1)	34 (81,0)	16 (61,5)	75 (70,1)

Behandlungsgruppen				
Patientencharakteristika	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
BMI: Body Mass Index; ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 1.3.				

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Sensitivitätsanalyse B)

Behandlungsgruppen				
Erkrankungshistorie	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Diagnose der Plaque-Psoriasis, n (%)				
Ja	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Zeit seit der ersten Diagnose der Plaque-Psoriasis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	5,8 ± 4,5	5,3 ± 4,4	5,2 ± 4,3	5,5 ± 4,4
Median	5,0	4,3	4,0	4,4
Spanne	0,3 – 17,0	0,4 – 17,5	0,5 – 14,0	0,3 – 17,5
Diagnose einer Psoriasis-Arthritis, n (%)				
Ja	4 (10,3)	4 (9,5)	3 (11,5)	11 (10,3)
Nein	35 (89,7)	38 (90,5)	23 (88,5)	96 (89,7)
Zeit seit erster Diagnose der Psoriasis-Arthritis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	5,4 ± 3,5	2,0 ± 2,6	1,4 ± 1,1	3,0 ± 3,1
Median	5,1	0,7	1,2	1,6
Spanne	1,6 – 9,7	0,5 – 5,9	0,3 – 2,6	0,3 – 9,7
Vorherige Psoriasis-Behandlungen, n (%)				
Ja	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Vorherige systemische Therapien, n (%)				
Ja	31 (79,5)	29 (69,0)	16 (61,5)	76 (71,0)
Therapieversagen ja	30 (76,9)	27 (64,3)	14 (53,8)	71 (66,4)
Therapieversagen nein	1 (2,6)	2 (4,8)	2 (7,7)	5 (4,7)
Nein	8 (20,5)	13 (31,0)	10 (38,5)	31 (29,0)

Erkrankungshistorie	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Vorherige Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	20 (51,3)	31 (73,8)	19 (73,1)	70 (65,4)
Therapieversagen ja	18 (46,2)	27 (64,3)	18 (69,2)	63 (58,9)
Therapieversagen nein	2 (5,1)	4 (9,5)	1 (3,8)	7 (6,5)
Nein	19 (48,7)	11 (26,2)	7 (26,9)	37 (34,6)
Vorherige topische Therapie, n (%)				
Ja	30 (76,9)	38 (90,5)	23 (88,5)	91 (85,0)
Therapieversagen ja	28 (71,8)	34 (81,0)	19 (73,1)	81 (75,7)
Therapieversagen nein	2 (5,1)	4 (9,5)	4 (15,4)	10 (9,3)
Nein	9 (23,1)	4 (9,5)	3 (11,5)	16 (15,0)
Therapieversagen bei mindestens einer systemischen Therapie oder Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; SEC: Secukinumab; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 1.4.				

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Sensitivitätsanalyse B)

Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
PASI-Wert zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	27,9 ± 7,1	28,1 ± 8,5	29,3 ± 10,4	28,3 ± 8,5
Median	25,2	25,8	25,3	25,8
Spanne	20,2 – 48,0	20,2 – 58,8	20,1 – 59,8	20,1 – 59,8
PASI > 20 bei Studienbeginn, n (%)				
> 20	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
BSA gesamt zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	37,4 ± 15,8	39,2 ± 17,5	44,2 ± 23,0	39,7 ± 18,4
Median	36,1	35,3	34,0	35,0
Spanne	12,0 – 72,5	16,0 – 94,0	13,1 – 90,5	12,0 – 94,0

Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Wert des IGA mod 2011 zu Studienbeginn, n (%)				
4 = schwere Erkrankung	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 1.5.				

Sensitivitätsanalyse C

Die Sensitivitätsanalyse C umfasst nur die Patienten, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten. Hierfür erfolgte kein Datenpooling.

Tabelle 4-33: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 5)
Randomisiert (RAN)	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
Full Analysis Set (FAS)	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
Studienabbruch während der Induktionsphase	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Gründe für den Studienabbruch während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Studienabbruch während der Erhaltungsphase	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (1,2)
Gründe für den Studienabbruch während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (1,2)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 5)
Studienmedikament während der Induktionsphase				
Studienmedikament erhalten	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
Studienmedikament nicht erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Induktionsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	30 (96,8)	28 (100,0)	26 (100,0)	84 (98,8)
Vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Primäre Gründe für das vorzeitige Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Induktionsphase				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einverständniserklärung	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Studienmedikament während der Erhaltungsphase				
Studienmedikament erhalten	30 (96,8)	28 (100,0)	26 (100,0)	84 (98,8)
Studienmedikament nicht erhalten	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Erhaltungsphase mit doppelt-verblindetem Studienmedikament abgeschlossen	29 (93,5)	27 (96,4)	21 (80,8)	77 (90,6)
Doppelt-verblindetes Studienmedikament während Erhaltungsphase vorzeitig abgesetzt	1 (3,2)	1 (3,6)	5 (19,2)	7 (8,2)
Primärer Grund für vorzeitiges Absetzen des doppelt-verblindeten Studienmedikaments während der Erhaltungsphase				
Unerwünschtes Ereignis	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,8)	2 (2,4)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	1 (3,6)	3 (11,5)	4 (4,7)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (1,2)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Widerruf der Einwilligungserklärung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichungen während der Induktionsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	7 (22,6)	7 (25,0)	12 (46,2)	26 (30,6)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 5)
Abweichung von der Behandlung	1 (3,2)	0 (0,0)	4 (15,4)	5 (5,9)
Verbotenes Begleitmedikament	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Abweichung	6 (19,4)	7 (25,0)	8 (30,8)	21 (24,7)
Protokollabweichungen während der Erhaltungsphase				
Personen mit mindestens einer Protokollabweichung	9 (29,0)	11 (39,3)	14 (53,8)	34 (40,0)
Selektionskriterien nicht erfüllt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abweichung von der Behandlung	6 (19,4)	6 (21,4)	11 (42,3)	23 (27,1)
Verbotene Begleitmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Abweichung	5 (16,1)	5 (17,9)	4 (15,4)	14 (16,5)
ETA: Etanercept; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]; N: Anzahl der Patienten gesamt; RAN: Randomisierte Patienten; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle 1.1.				

Tabelle 4-34: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)

CAIN457A2310	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
Beobachtungsdauer				
Studienteilnahme in der Induktionsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	84,7 ± 15,1	86,3 ± 8,4	86,6 ± 5,0	85,8 ± 10,6
Median (in Tagen)	85,0	85,0	85,0	85,0
Spanne (in Tagen)	9 – 106	78 – 127	81 – 108	9 – 127
Studienteilnahme in der Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	276,6 ± 20,8	279,1 ± 13,6	245,9 ± 85,0	267,9 ± 51,1
Median (in Tagen)	281,0	281,0	281,0	281,0
Spanne (in Tagen)	175 – 309	223 – 309	24 – 304	24 – 309
Studienteilnahme in der Induktions- und Erhaltungsphase				
Mittelwert ± SD (in Tagen)	351,4 ± 66,6	364,4 ± 14,2	331,5 ± 82,5	349,6 ± 62,0
Median (in Tagen)	365,0	365,0	365,0	365,0
Spanne (in Tagen)	9 – 393	301 – 386	113 – 388	9 – 393
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle 1.2.				

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Sensitivitätsanalyse C)

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
Alter (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	13,5 ± 3,2	13,4 ± 3,3	13,5 ± 2,9	13,5 ± 3,1
Median	15,0	14,5	14,0	14,0
Spanne	7 – 17	6 – 17	6 – 17	6 – 17
Altersgruppe (in Jahren), n (%)				
< 12	8 (25,8)	6 (21,4)	6 (23,1)	20 (23,5)
≥ 12	23 (74,2)	22 (78,6)	20 (76,9)	65 (76,5)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	9 (29,0)	13 (46,4)	10 (38,5)	32 (37,6)
Weiblich	22 (71,0)	15 (53,6)	16 (61,5)	53 (62,4)
Gewicht (in kg)				
Mittelwert ± SD	51,9 ± 16,6	54,8 ± 21,4	52,2 ± 19,9	53,0 ± 19,1
Median	50,8	51,0	50,9	50,8
Spanne	21 – 85	20,5 – 116	20,5 – 105,5	20,5 – 116
Gewichtskategorie (in kg), n (%)				
< 25	2 (6,5)	2 (7,1)	3 (11,5)	7 (8,2)
≥ 25 – < 50	13 (41,9)	10 (35,7)	8 (30,8)	31 (36,5)
≥ 50	16 (51,6)	16 (57,1)	15 (57,7)	47 (55,3)
Größe (in cm)				
Mittelwert ± SD	157,5 ± 15,6	156,9 ± 19,8	154,4 ± 17,4	156,3 ± 17,5
Median	160,0	160,0	158,0	160,0
Spanne	121 – 185	115 – 194	118 – 183	115 – 194
BMI (kg/m²)				
Mittelwert ± SD	20,3 ± 3,8	21,5 ± 4,5	21,0 ± 4,6	20,9 ± 4,2
Median	19,6	20,8	21,1	20,4
Spanne	14,1 - 30,7	14,4 - 33,9	14,7 - 31,5	14,1 - 33,9
Status der Gebärfähigkeit, n (%)				
Gebärfähig	13 (41,9)	10 (35,7)	11 (42,3)	34 (40,0)
Prämenarchal	9 (29,0)	5 (17,9)	5 (19,2)	19 (22,4)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	27 (87,1)	25 (89,3)	20 (76,9)	72 (84,7)
Schwarz	1 (3,2)	1 (3,6)	0 (0,0)	2 (2,4)
Asiatisch	1 (3,2)	1 (3,6)	2 (7,7)	4 (4,7)

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
Indigene Völker Amerikas	1 (3,2)	1 (3,6)	4 (15,4)	6 (7,1)
Andere	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch/Latino	2 (6,5)	2 (7,1)	4 (15,4)	8 (9,4)
Nicht hispanisch oder Latino	23 (74,2)	23 (82,1)	17 (65,4)	63 (74,1)
Unbekannt	3 (9,7)	2 (7,1)	2 (7,7)	7 (8,2)
Region, n (%)				
Afrika	1 (3,2)	1 (3,6)	3 (11,5)	5 (5,9)
Amerika	2 (6,5)	3 (10,7)	4 (15,4)	9 (10,6)
Asien	7 (22,6)	1 (3,6)	3 (11,5)	11 (12,9)
Europa	21 (67,7)	23 (82,1)	16 (61,5)	60 (70,6)
BMI: Body Mass Index; ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle 1.3.				

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungshistorie, Sensitivitätsanalyse C)

Erkrankungshistorie	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
Diagnose der Plaque-Psoriasis, n (%)				
Ja	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
Zeit seit der ersten Diagnose der Plaque-Psoriasis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	5,7 ± 4,4	4,9 ± 3,8	5,2 ± 4,3	5,3 ± 4,1
Median	4,8	3,3	4,0	4,1
Spanne	0,3 – 17,0	0,4 – 14,3	0,5 – 14,0	0,3 – 17,0
Diagnose einer Psoriasis-Arthritis, n (%)				
Ja	4 (12,9)	2 (7,1)	3 (11,5)	9 (10,6)
Nein	27 (87,1)	26 (92,9)	23 (88,5)	76 (89,4)
Zeit seit erster Diagnose der Psoriasis-Arthritis (in Jahren)				
Mittelwert ± SD	5,4 ± 3,5	0,7 ± 0,1	1,4 ± 1,1	3,0 ± 3,2
Median	5,1	0,7	1,2	1,6

Erkrankungshistorie	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
Spanne	1,6 – 9,7	0,7 – 0,8	0,3 – 2,6	0,3 – 9,7
Vorherige Psoriasis-Behandlungen, n (%)				
Ja	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
Vorherige systemische Therapien, n (%)				
Ja	25 (80,6)	19 (67,9)	16 (61,5)	60 (70,6)
Therapieversagen ja	24 (77,4)	17 (60,7)	14 (53,8)	55 (64,7)
Therapieversagen nein	1 (3,2)	2 (7,1)	2 (7,7)	5 (5,9)
Nein	6 (19,4)	9 (32,1)	10 (38,5)	25 (29,4)
Vorherige Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	16 (51,6)	20 (71,4)	19 (73,1)	55 (64,7)
Therapieversagen ja	15 (48,4)	17 (60,7)	18 (69,2)	50 (58,8)
Therapieversagen nein	1 (3,2)	3 (10,7)	1 (3,8)	5 (5,9)
Nein	15 (48,4)	8 (28,6)	7 (26,9)	30 (35,3)
Vorherige topische Therapie, n (%)				
Ja	23 (74,2)	24 (85,7)	23 (88,5)	70 (82,4)
Therapieversagen ja	21 (67,7)	20 (71,4)	19 (73,1)	60 (70,6)
Therapieversagen nein	2 (6,5)	4 (14,3)	4 (15,4)	10 (11,8)
Nein	8 (25,8)	4 (14,3)	3 (11,5)	15 (17,6)
Therapieversagen bei mindestens einer systemischen Therapie oder Phototherapie oder Photochemotherapie, n (%)				
Ja	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; SEC: Secukinumab; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].				
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle 1.4.				

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika, Sensitivitätsanalyse C)

Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
PASI-Wert zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	28,1 ± 7,5	29,1 ± 9,5	29,3 ± 10,4	28,8 ± 9,0
Median	25,2	26,2	25,3	25,9
Spanne	20,2 – 48	20,2 – 58,8	20,1 – 59,8	20,1 – 59,8
PASI > 20 bei Studienbeginn, n (%)				
> 20	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
BSA gesamt zu Studienbeginn				
Mittelwert ± SD	37,7 ± 15,1	40,8 ± 18,7	44,2 ± 23,0	40,7 ± 18,9
Median	36,8	36,5	34,0	36,1
Spanne	12 – 72,5	16 – 94	13,1 – 90,5	12 – 94
Wert des IGA mod 2011 zu Studienbeginn, n (%)				
4 = schwere Erkrankung	31 (100,0)	28 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SEC: Secukinumab.				
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle 1.5.				

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 Studie CAIN457A2310 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von subkutan verabreichtem Secukinumab im Vergleich zu Placebo und Etanercept. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1:1 in folgende Gruppen:

- Niedrige Dosis Secukinumab (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg);
- Hohe Dosis Secukinumab (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg);
- Placebo;
- Etanercept in der zugelassenen Dosis (0,8 mg/kg bis zu einem Maximum von 50 mg).

Die Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren und keine PASI75-Response erreicht hatten, wurden ab Woche 12 auf Secukinumab umgestellt.

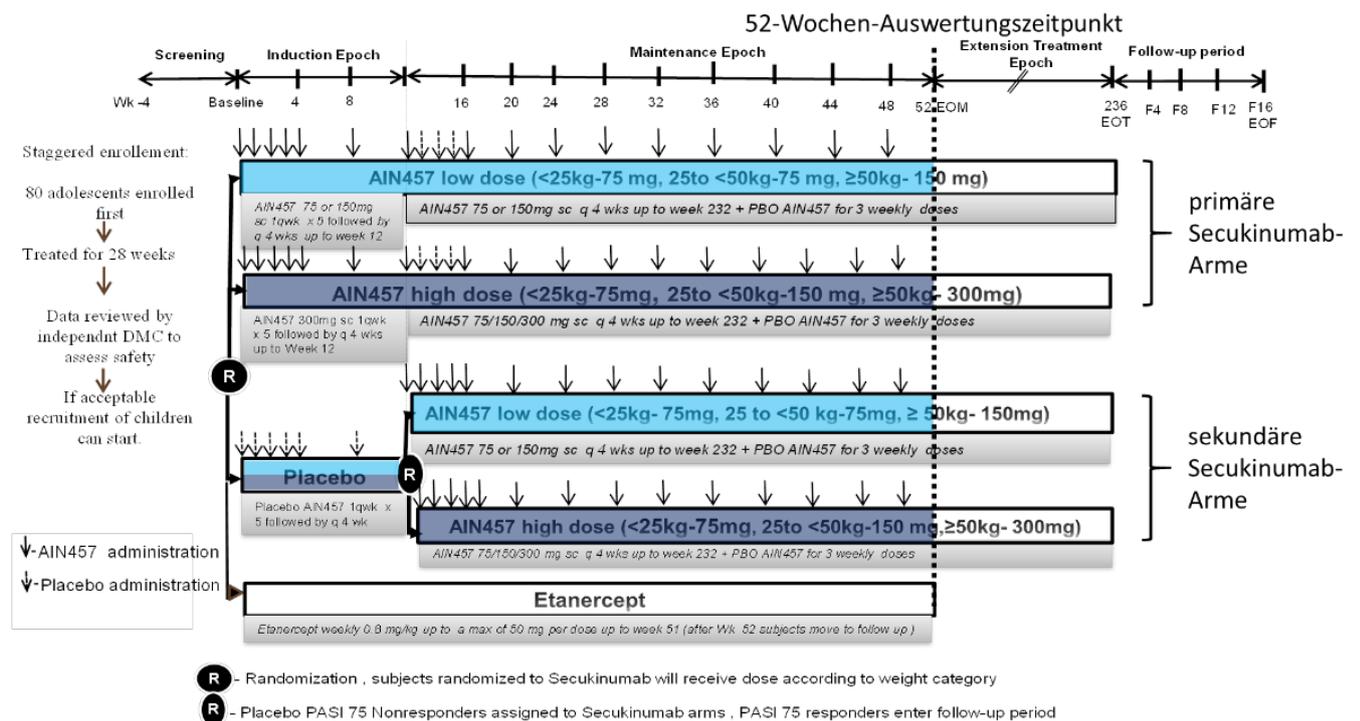


Abbildung 3: Design der Studie CAIN457A2310

Um die statistische Power in der Sensitivitätsanalyse zu erhöhen, wurden die Daten des primären Niedrigdosis- und Hochdosis-Secukinumab-Arms mit den Daten der sekundären Niedrigdosis- bzw. Hochdosis-Secukinumab-Arme zusammengefasst. Die jeweils miteinander gepoolten Arme sind farblich passend markiert (hell-/dunkelblaue Markierungen)

Secukinumab und Placebo wurden zunächst in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 injiziert, dann erfolgten weitere Injektionen im Abstand von jeweils vier Wochen. Die Behandlung in den Secukinumab-Armen und dem Placebo-Arm war doppelt verblindet. Um diese Verblindung bei der Umstellung der Patienten im Placebo-Arm auf Secukinumab aufrechtzuerhalten, erfolgten im Secukinumab-Arm zusätzliche Placebo-Injektionen zu den Wochen 13, 14 und 15.

Etanercept wurde wöchentlich verabreicht. Die Behandlung im Etanercept-Arm war für den Erheber der objektiven Endpunkte verblindet, für die Patienten jedoch offen, um den Kindern nicht zu viele unnötige Injektionen zuzumuten.

Der co-primäre Endpunkt der Studie war der Vergleich der niedrigen bzw. hohen Secukinumab-Dosis gegenüber Placebo in Woche 12 in Bezug auf die PASI75-Response und die IGA-mod-0/1-Response. Weitere Endpunkte der Studie waren die jeweilige PASI50/90/100-Response, der PASI-Rebound, die BSA, der CDLQI, der CHAQ, UE und der Entwicklungsstatus gemäß Tanner-Score.

Das Studiendesign ist adäquat für die Bewertung des Zusatznutzens, da ein randomisierter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zugelassener Dosierung erfolgt.

Studiendauer

Die Studiendauer der CAIN457A2310 beträgt mit Extensionsphase und Nachbeobachtung etwa fünf Jahre. Der randomisierte Vergleich zwischen Secukinumab und Etanercept erfolgte hierbei über 52 Wochen. Es waren Auswertungen nach 24 Wochen und 52 Wochen geplant. Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine Mindestbeobachtungsdauer von 24 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlich. Im Dossier wird die Auswertung der relevanten Analysepopulation zu Woche 52 dargestellt. Wie in Abschnitt 4.2.5.1 beschrieben, wurden Patienten des Placebo-Arms den jeweiligen Secukinumab-Armen zugeordnet, auf die sie nach Woche 12 randomisiert waren. Zu Woche 24 waren diese Patienten erst 12 Wochen unter Secukinumab-Behandlung (20, 21). Die Studienergebnisse zu Woche 24 können daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die tatsächliche Beobachtungsdauer in der Gesamtpopulation lag in der Induktions- und Erhaltungsphase bei 346,5 Tagen im Mittel mit nicht relevanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen (Mittelwerte: SEC niedrig 354,6 Tage; SEC hoch 351,3 Tage; ETA 333,8; Median: 365,0 Tage in allen Gruppen; Tabelle 4-29).

Patientenpopulation

Es wurden Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren eingeschlossen, bei denen seit mindestens drei Monaten eine Plaque-Psoriasis vorlag. Zu Beginn der Behandlung mussten bei den Patienten ein PASI von ≥ 20 , ein IGA-mod-Score von 4 und eine BSA von $\geq 10\%$ vorliegen, was einer schweren Plaque-Psoriasis entspricht. Die Patienten waren geeignet für eine systemische Therapie, weil sie bereits auf topische Therapien, systemische Therapien oder Phototherapien nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Patienten mit anderen Formen der Psoriasis und Patienten, die zuvor mit Etanercept oder einem IL-17A-Inhibitor behandelt worden waren, waren ausgeschlossen.

Die Studienpopulation liegt daher im Anwendungsgebiet von Secukinumab in der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Sie umfasst jedoch nur Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, das Anwendungsgebiet schließt jedoch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein. Eine Subgruppenanalyse anhand des PASI-Scores ergab keinen

Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere im Hinblick auf die Wirksamkeit. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit ergab sich zwar ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation bei der Auswertung der schweren UE (niedrigere Inzidenz schwerer UE bei Patienten mit höherem PASI), die Ereigniszahl ist insgesamt aber sehr niedrig, sodass eine tatsächliche Effektmodifikation hier nicht anzunehmen ist. Da sich kein Einfluss der Krankheitsschwere auf die Ergebnisse beobachten lässt, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungseffekte bei Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis auf Patienten mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis übertragbar sind.

Die bewertungsrelevante Patientenpopulation entspricht außerdem in ihrer Alters- und Geschlechterverteilung dem deutschen Versorgungsalltag. Der Großteil der Patienten mit Plaque-Psoriasis ist über zwölf Jahre alt (30) und Mädchen sind etwas häufiger betroffen (31-33). Die Ergebnisse sind daher 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 4-38: 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			
CAIN457A2310	ja	ja	nein ^a	nein ^{a,b}	ja	nein	niedrig
a: Gilt für den hier relevanten Vergleichsarm Etanercept.							
b: Die Endpunkterheber waren verblindet.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Der Etanercept-Arm war nur einfach verblindet, das heißt die Patienten und behandelnden Ärzte kannten die Identität der Behandlung, aber die Endpunkterheber blieben verblindet. In der Re-Randomisierungsphase der Placebo-Patienten wurden einige Patienten versehentlich mit drei zusätzlichen Secukinumab-Injektionen behandelt. Das

Verzerrungspotenzial dieser Protokollabweichung wird aber als niedrig eingestuft, wie im Folgenden erläutert wird.

Die Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren und keine PASI75-Response erreicht hatten, wurden ab Woche 12 auf Secukinumab umgestellt (sekundäre Secukinumab-Patienten). Für diese Umstellung war, wie für die Patienten, die von Beginn an Secukinumab erhielten (primäre Secukinumab-Patienten), eine Auftitration mit Secukinumab im wöchentlichen Abstand vorgesehen. Um die Verblindung bei der Umstellung der Patienten während der Studie aufrechtzuerhalten, waren in dieser Zeit auch für Patienten in den beiden primären Secukinumab-Armen zusätzliche Placebo-Injektionen im Auftitrationsschema geplant. Für einen Teil der Patienten in den beiden primären Secukinumab-Armen erfolgte die Medikamentenzuweisung per Interactive Response Technology (IRT) aufgrund eines Programmierfehlers in diesem Zeitraum nicht korrekt. Der Fehler führte dazu, dass insgesamt 36 Patienten der gesamten Studienpopulation (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse A) in den beiden primären Secukinumab-Armen statt der vorgesehenen zusätzlichen drei Placebo-Injektionen (Wochen 13, 14 und 15) irrtümlich Verum-Injektionen erhielten. In der Sensitivitätsanalyse B und C waren 28 Patienten vom IRT-Fehler betroffen. Patienten des Placebo-Arms und des Etanercept-Arms waren von diesem Fehler nicht betroffen. Gruppeneinteilung und Verblindung blieben von der Protokollverletzung ebenfalls unberührt.

Das Ereignis wurde umgehend nach Bekanntwerden den entsprechenden Gesundheitsbehörden gemeldet. Der zuständige Dienstleister erarbeitete einen Korrekturplan zur Beseitigung der Fehler, der ab dem 21. Juli 2017 in der Studie umgesetzt wurde. Die Sicherheit der Kinder und Jugendlichen war trotz der kurzzeitigen höheren Dosierung in den Wochen 13, 14 und 15 der Studie jederzeit gegeben. Bei den von der kurzzeitigen Überdosierung betroffenen Kindern und Jugendlichen wurde keine erhöhte Anzahl an UE im weiteren Studienverlauf festgestellt (20, 21).

Aus Sicht von Novartis bleiben die interne und externe Validität der Studie CAIN457A2310 trotz der aufgetretenen Protokollverletzung gewährleistet. In die Analyse zur Bewertung des Zusatznutzens wurden daher alle Patienten gemäß dem ITT-Prinzip eingeschlossen. Ein Ausschluss der betroffenen Patienten aus der Analyse würde zu einer systematischen Verzerrung durch ungleiche Dropout-Raten in den Behandlungsarmen (Attrition Bias) führen und dem ITT-Prinzip widersprechen. Protokollverletzungen und Studienaustritte könnten bei Nichtberücksichtigung in der Auswertung das Studienergebnis systematisch verzerren. Laut IQWiG sind für eine adäquate ITT-Analyse möglichst alle randomisierten Patienten in der Analyse zu berücksichtigen, „und zwar in der durch die Randomisierung zugeordneten Gruppe, unabhängig von Protokollverletzungen“ (34).

Es ist darüber hinaus unwahrscheinlich, dass die zuvor beschriebene Protokollverletzung einen Einfluss auf den zu analysierenden Auswertungszeitpunkt hat. Die aufgetretene Überdosierung erfolgte in den Wochen 13, 14 und 15. Der zeitliche Abstand zum bewertungsrelevanten Auswertungszeitpunkt nach 52 Wochen wird als ausreichend groß eingestuft, um eine Beeinflussung der Behandlungseffekte unwahrscheinlich zu machen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig bewertet.

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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität (BSA, PASI, IGA mod 2011)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CDLQI)	Sicherheit und Verträglichkeit (UE, Entwicklungsstatus)
CAIN457A2310	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – 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 ≥ 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.

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts *Mortalität*

Studie	Operationalisierung
CAIN457 A2310	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Berichtet wird die: <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Mortalität* 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
CAIN457A2310	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Mortalität* als niedrig bewertet.

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

In der Studie CAIN457A2310 traten keine Todesfälle auf, weder unter Secukinumab noch unter Etanercept.

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 Studie CAIN457A2310 keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen keine anderen 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.

4.3.1.3.2 Betroffene Körperoberfläche (BSA) – 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 *Betroffene Körperoberfläche (BSA)*

Studie	Operationalisierung
CAIN457 A2310	<p>Die BSA wird anhand des prozentualen Anteils der betroffenen Körperstellen geschätzt, unter Berücksichtigung von Kopf, Rumpf, der oberen Gliedmaßen und unteren Gliedmaßen. Jeder berichtete Prozentwert wird mit dem zur jeweiligen Körperregion korrespondierenden Faktor multipliziert (Kopf = 0,1; Rumpf = 0,3; obere Gliedmaßen = 0,2; untere Gliedmaßen = 0,4). Die vier daraus resultierenden Prozentwerte werden aufaddiert, um damit die betroffene Körperoberfläche (BSA) zu schätzen.</p> <p>Die Erhebung der BSA erfolgte zu jeder geplanten Visite.</p> <p>Im Dossier berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn. Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und zu Woche 52 mit den dazugehörigen Standardabweichungen, die adjustierten Mittelwertdifferenzen mit den zugehörigen Standardfehlern sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; die Auswertung erfolgte unter Verwendung von MMRM, eine darüber hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht. • die Inzidenz einer BSA-0%-Response (BSA von 0 %) zu Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten. Fehlende Werte wurden mittels Multipler Imputation ersetzt.

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 *Betroffene Körperoberfläche (BSA)* 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
CAIN457A2310	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Betroffene Körperoberfläche (BSA)* als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen zu Woche 52 insgesamt über 70 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Secukinumab-Gruppen und Etanercept liegt unter 15 % (Tabelle 4-44). Es kann von einem objektivierbaren Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Betroffene Körperoberfläche (BSA)* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

HauptanalyseTabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Endpunkt *BSA-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Anzahl der Patienten mit validen Daten, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)
Woche 1 Rücklauf	38 (95,0)	37 (92,5)	41 (100,0)	116 (95,9)
Woche 2 Rücklauf	37 (92,5)	37 (92,5)	39 (95,1)	113 (93,4)
Woche 3 Rücklauf	39 (97,5)	35 (87,5)	41 (100,0)	115 (95,0)
Woche 4 Rücklauf	38 (95,0)	38 (95,0)	38 (92,7)	114 (94,2)
Woche 8 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	41 (100,0)	118 (97,5)
Woche 12 Rücklauf	32 (80,0)	36 (90,0)	35 (85,4)	103 (85,1)
Woche 13 Rücklauf	31 (77,5)	34 (85,0)	31 (75,6)	96 (79,3)
Woche 14 Rücklauf	35 (87,5)	36 (90,0)	34 (82,9)	105 (86,8)
Woche 15 Rücklauf	37 (92,5)	35 (87,5)	34 (82,9)	106 (87,6)
Woche 16 Rücklauf	39 (97,5)	37 (92,5)	36 (87,8)	112 (92,6)
Woche 20 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	38 (92,7)	115 (95,0)
Woche 24 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	37 (90,2)	114 (94,2)
Woche 28 Rücklauf	38 (95,0)	37 (92,5)	36 (87,8)	111 (91,7)
Woche 32 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	36 (87,8)	113 (93,4)
Woche 36 Rücklauf	38 (95,0)	38 (95,0)	35 (85,4)	111 (91,7)
Woche 40 Rücklauf	38 (95,0)	38 (95,0)	35 (85,4)	111 (91,7)
Woche 44 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	33 (80,5)	110 (90,9)
Woche 48 Rücklauf	38 (95,0)	36 (90,0)	34 (82,9)	108 (89,3)
Woche 52 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	34 (82,9)	111 (91,7)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 3.0.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
BSA-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	39	39	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	37,59 (13,86)	40,26 (17,56)	43,13 (19,56)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-35,27 (2,13)	-35,19 (2,14)	-31,57 (2,17)	-3,69 [-9,68; 2,29] 0,226	-3,62 [-9,59; 2,36] 0,236
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>].					
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 3.1.					

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-0%-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 40	SEC hoch N = 40	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
BSA-0%-Response zu Woche 52						
N'	39	38	34			
Responder, n (%)	16,25 (40,63)	19,59 (48,98)	9,07 (22,12)			
SEC niedrig vs. ETA				2,38 [0,90; 6,29] 0,080	1,84 [0,92; 3,66] 0,084	0,19 [-0,01; 0,38] 0,069
SEC hoch vs. ETA				3,33 [1,27; 8,75] 0,015	2,21 [1,14; 4,29] 0,018	0,27 [0,07; 0,47] 0,009
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 4.1.						

Die Hauptanalyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Secukinumab in der hohen Dosierung gegenüber Etanercept in der *BSA-0%-Response*. Der Anteil an Patienten mit einer

BSA von 0 % war hier unter Secukinumab 2,21-mal höher als unter Etanercept. In der Veränderung gegenüber Studienbeginn zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Etanercept.

Sensitivitätsanalyse A

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Endpunkt *BSA-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Anzahl der Patienten mit validen Daten, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Woche 1 Rücklauf	53 (94,6)	54 (93,1)	41 (100,0)	148 (95,5)
Woche 2 Rücklauf	51 (91,1)	55 (94,8)	39 (95,1)	145 (93,5)
Woche 3 Rücklauf	55 (98,2)	53 (91,4)	41 (100,0)	149 (96,1)
Woche 4 Rücklauf	54 (96,4)	56 (96,6)	38 (92,7)	148 (95,5)
Woche 8 Rücklauf	55 (98,2)	55 (94,8)	41 (100,0)	151 (97,4)
Woche 12 Rücklauf	45 (80,4)	53 (91,4)	35 (85,4)	133 (85,8)
Woche 13 Rücklauf	42 (75,0)	50 (86,2)	31 (75,6)	123 (79,4)
Woche 14 Rücklauf	48 (85,7)	52 (89,7)	34 (82,9)	134 (86,5)
Woche 15 Rücklauf	52 (92,9)	49 (84,5)	34 (82,9)	135 (87,1)
Woche 16 Rücklauf	53 (94,6)	54 (93,1)	36 (87,8)	143 (92,3)
Woche 20 Rücklauf	55 (98,2)	55 (94,8)	38 (92,7)	148 (95,5)
Woche 24 Rücklauf	55 (98,2)	54 (93,1)	37 (90,2)	146 (94,2)
Woche 28 Rücklauf	54 (96,4)	53 (91,4)	36 (87,8)	143 (92,3)
Woche 32 Rücklauf	55 (98,2)	52 (89,7)	36 (87,8)	143 (92,3)
Woche 36 Rücklauf	54 (96,4)	54 (93,1)	35 (85,4)	143 (92,3)
Woche 40 Rücklauf	53 (94,6)	55 (94,8)	35 (85,4)	143 (92,3)
Woche 44 Rücklauf	54 (96,4)	55 (94,8)	33 (80,5)	142 (91,6)
Woche 48 Rücklauf	53 (94,6)	51 (87,9)	34 (82,9)	138 (89,0)
Woche 52 Rücklauf	54 (96,4)	55 (94,8)	34 (82,9)	143 (92,3)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 3.0.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
BSA-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	55	57	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	38,75 (15,94)	38,56 (16,52)	43,13 (19,56)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-35,14 (1,85)	-34,22 (1,83)	-31,34 (2,25)	-3,79 [-9,51; 1,93] 0,194	-2,88 [-8,58; 2,82] 0,322
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>].					
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 3.1.					

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-0%-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 56	SEC hoch N = 58	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
BSA-0%-Response zu Woche 52						
N'	54	55	34			
Responder, n (%)	26,25 (46,88)	29,72 (51,24)	9,07 (22,12)			
SEC niedrig vs. ETA				3,07 [1,24; 7,59] 0,015	2,12 [1,12; 4,03] 0,022	0,25 [0,06; 0,43] 0,008
SEC hoch vs. ETA				3,65 [1,48; 9,00] 0,005	2,32 [1,23; 4,35] 0,009	0,29 [0,11; 0,47] 0,002
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 4.1.						

Die Sensitivitätsanalyse A ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Secukinumab in beiden Dosierungen gegenüber Etanercept in der *BSA-0%-Response*. Der Anteil an Patienten

mit einer BSA von 0 % war hier unter Secukinumab 2,12-mal (niedrige Dosierung) bzw. 2,32-mal (hohe Dosierung) höher als unter Etanercept. In der Veränderung gegenüber Studienbeginn zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Etanercept.

Sensitivitätsanalyse B

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Endpunkt *BSA-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Anzahl der Patienten mit validen Daten, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Woche 1 Rücklauf	37 (94,9)	40 (95,2)	26 (100,0)	103 (96,3)
Woche 2 Rücklauf	35 (89,7)	41 (97,6)	25 (96,2)	101 (94,4)
Woche 3 Rücklauf	38 (97,4)	40 (95,2)	26 (100,0)	104 (97,2)
Woche 4 Rücklauf	37 (94,9)	42 (100,0)	25 (96,2)	104 (97,2)
Woche 8 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	26 (100,0)	105 (98,1)
Woche 12 Rücklauf	31 (79,5)	40 (95,2)	23 (88,5)	94 (87,9)
Woche 13 Rücklauf	30 (76,9)	39 (92,9)	21 (80,8)	90 (84,1)
Woche 14 Rücklauf	34 (87,2)	39 (92,9)	24 (92,3)	97 (90,7)
Woche 15 Rücklauf	37 (94,9)	37 (88,1)	23 (88,5)	97 (90,7)
Woche 16 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	24 (92,3)	103 (96,3)
Woche 20 Rücklauf	38 (97,4)	42 (100,0)	26 (100,0)	106 (99,1)
Woche 24 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	23 (88,5)	102 (95,3)
Woche 28 Rücklauf	37 (94,9)	40 (95,2)	23 (88,5)	100 (93,5)
Woche 32 Rücklauf	38 (97,4)	39 (92,9)	23 (88,5)	100 (93,5)
Woche 36 Rücklauf	37 (94,9)	41 (97,6)	23 (88,5)	101 (94,4)
Woche 40 Rücklauf	37 (94,9)	41 (97,6)	22 (84,6)	100 (93,5)
Woche 44 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	21 (80,8)	100 (93,5)
Woche 48 Rücklauf	37 (94,9)	38 (90,5)	22 (84,6)	97 (90,7)
Woche 52 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	21 (80,8)	100 (93,5)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 3.0.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
BSA-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	38	42	26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	37,38 (15,76)	39,19 (17,47)	44,16 (22,95)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-34,15 (2,23)	-34,17 (2,13)	-28,44 (2,86)	-5,71 [-12,85; 1,43] 0,117	-5,73 [-12,72; 1,27] 0,109
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>].					
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 3.1.					

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-0%-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
BSA-0%-Response zu Woche 52						
N'	38	41	21			
Responder, n (%)	15,25 (39,10)	24,13 (57,45)	4,01 (15,42)			
SEC niedrig vs. ETA				3,46 [1,00; 11,94] 0,050	2,54 [0,95; 6,79] 0,064	0,24 [0,03; 0,44] 0,026
SEC hoch vs. ETA				7,18 [2,12; 24,35] 0,002	3,73 [1,46; 9,53] 0,006	0,42 [0,22; 0,63] <0,001
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 4.1.						

Die Sensitivitätsanalyse B ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Secukinumab in der hohen Dosierung gegenüber Etanercept in der *BSA-0%-Response*. Der Anteil an Patienten mit einer BSA von 0 % war hier unter Secukinumab 3,73-mal höher als unter Etanercept. In der

Veränderung gegenüber Studienbeginn zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Etanercept.

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 Studie CAIN457A2310 keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen keine anderen 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.

4.3.1.3.3 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 4-53: Operationalisierung des Endpunkts *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Studie	Operationalisierung																
CAIN457 A2310	<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 durch den verblindeten Endpunkterheber prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird im ersten Schritt der Anteil der betroffenen Körperoberfläche in einen Score (Wert 0 bis 6) übersetzt:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Betroffene Hautoberfläche in %</th> <th>Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>< 10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>10 – 29</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>30 – 49</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>50 – 69</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>70 – 89</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>90 – 100</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Punkte 0 bis 4 aus der Symptombewertung (Rötung, Dicke, Schuppung) werden im zweiten Berechnungsschritt für jeden Körperabschnitt summiert und jeweils mit dem entsprechenden Wert für den Anteil der betroffenen Hautoberfläche multipliziert. Die vier Körperabschnitte Kopf, Rumpf, Arme und Beine entsprechen jeweils 10 %, 20 %, 30 % bzw. 40 % der Körperoberfläche und werden zur Ermittlung des PASI mit den im zweiten Schritt für die vier Körperabschnitte ermittelten Werten multipliziert. Die Summe der vier resultierenden Werte ergibt den gesamten PASI-Score. Dieser kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.</p> <p>Die Erhebung des PASI erfolgte zu jeder geplanten Visite. Es wurde empfohlen, dass die Bewertung über die gesamte Studiendauer durch dieselbe Person erfolgt.</p> <p>Im Dossier berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn. Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und zu Woche 52 mit den dazugehörigen Standardabweichungen, die adjustierten Mittelwertdifferenzen mit den zugehörigen Standardfehlern sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung von MMRM, eine darüber hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht. • die Inzidenz einer PASI-Response von 50, 75, 90 und 100 % sowie eines PASI-Rebounds zu Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten. Fehlende Werte wurden mittels Multipler Imputation ersetzt. <p>Die im Dossier dargestellten PASI-Responder-Raten verdeutlichen die prozentuale Verbesserung im PASI-Score (mindestens 50 %, 75 %, 90 % oder 100 %) und damit der Psoriasis-Symptome. Ein PASI-Rebound war definiert als ein PASI-Anstieg auf >125 % des PASI zu Studienbeginn oder einer Dokumentation eines UE, das auf eine Verschlechterung der Erkrankung hindeutet (Preferred terms gemäß MedDRA „Rebound-Psoriasis“, „Psoriasis pustulosa“, „Psoriasis erythrodermica“ oder Verbatim term „stärker entzündliche Psoriasis [more inflammatory psoriasis]“).</p>	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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Psoriasis Area and Severity Index (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
CAIN457A2310	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen zu Woche 52 insgesamt über 70 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Secukinumab-Gruppen und Etanercept liegt unter 15 % (Tabelle 4-55). Es kann von einem objektivierbaren Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-55: Rücklaufquoten für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Anzahl der Patienten mit validen Daten, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)

Behandlungsgruppen				
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Woche 1 Rücklauf	38 (95,0)	37 (92,5)	41 (100,0)	116 (95,9)
Woche 2 Rücklauf	37 (92,5)	37 (92,5)	39 (95,1)	113 (93,4)
Woche 3 Rücklauf	39 (97,5)	35 (87,5)	41 (100,0)	115 (95,0)
Woche 4 Rücklauf	38 (95,0)	38 (95,0)	38 (92,7)	114 (94,2)
Woche 8 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	41 (100,0)	118 (97,5)
Woche 12 Rücklauf	32 (80,0)	36 (90,0)	35 (85,4)	103 (85,1)
Woche 13 Rücklauf	31 (77,5)	34 (85,0)	31 (75,6)	96 (79,3)
Woche 14 Rücklauf	35 (87,5)	36 (90,0)	34 (82,9)	105 (86,8)
Woche 15 Rücklauf	37 (92,5)	35 (87,5)	34 (82,9)	106 (87,6)
Woche 16 Rücklauf	39 (97,5)	37 (92,5)	36 (87,8)	112 (92,6)
Woche 20 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	38 (92,7)	115 (95,0)
Woche 24 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	37 (90,2)	114 (94,2)
Woche 28 Rücklauf	38 (95,0)	37 (92,5)	36 (87,8)	111 (91,7)
Woche 32 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	36 (87,8)	113 (93,4)
Woche 36 Rücklauf	38 (95,0)	38 (95,0)	35 (85,4)	111 (91,7)
Woche 40 Rücklauf	38 (95,0)	38 (95,0)	35 (85,4)	111 (91,7)
Woche 44 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	33 (80,5)	110 (90,9)
Woche 48 Rücklauf	38 (95,0)	36 (90,0)	34 (82,9)	108 (89,3)
Woche 52 Rücklauf	39 (97,5)	38 (95,0)	34 (82,9)	111 (91,7)

ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; SEC: Secukinumab.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 5.0.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
PASI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	39	39	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,56 (6,89)	27,96 (8,67)	28,40 (9,05)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,59 (1,24)	-26,02 (1,25)	-22,02 (1,27)	-3,57 [-7,05; -0,08] 0,045	-4,00 [-7,49; -0,50] 0,025

Behandlungsgruppen			Vergleich		
SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	
PASI-Veränderung seit Studienbeginn					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]; SE: Standard Error [Standardfehler]; SEC: Secukinumab.					
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 5.1.					

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Behandlungsgruppen			Vergleich		
SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI50-Response zu Woche 52					
N'	39	38	34		
Responder, n (%)	40,00 (100,00)	38,86 (97,15)	35,96 (87,71)		
SEC niedrig vs. ETA			7,06 [n. b.; n. b.] n. b.	1,14 [1,00; 1,30] 0,047	0,12 [0,01; 0,24] 0,033
SEC hoch vs. ETA			4,76 [0,51; 44,91] 0,173	1,11 [0,96; 1,28] 0,154	0,09 [-0,03; 0,22] 0,140
PASI75-Response zu Woche 52					
N'	39	38	34		
Responder, n (%)	35,91 (89,78)	36,49 (91,23)	29,96 (73,07)		
SEC niedrig vs. ETA			3,18 [0,89; 11,33] 0,074	1,23 [0,98; 1,54] 0,074	0,17 [-0,01; 0,34] 0,060
SEC hoch vs. ETA			3,82 [0,95; 15,36] 0,060	1,25 [1,00; 1,57] 0,054	0,18 [0,01; 0,36] 0,041
PASI90-Response zu Woche 52					
N'	39	38	34		
Responder, n (%)	30,61 (76,53)	33,02 (82,55)	21,94 (53,51)		
SEC niedrig vs. ETA			2,80 [1,06; 7,39] 0,038	1,43 [1,02; 2,02] 0,041	0,23 [0,02; 0,44] 0,029

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				4,05 [1,41; 11,61] 0,009	1,54 [1,11; 2,15] 0,010	0,29 [0,09; 0,49] 0,004
PASI100-Response zu Woche 52						
N'	39	38	34			
Responder, n (%)	16,29 (40,73)	19,76 (49,40)	9,52 (23,22)			
SEC niedrig vs. ETA				2,25 [0,85; 5,97] 0,103	1,76 [0,88; 3,49] 0,108	0,18 [-0,03; 0,38] 0,092
SEC hoch vs. ETA				3,19 [1,21; 8,40] 0,019	2,13 [1,11; 4,10] 0,024	0,26 [0,06; 0,47] 0,013
PASI-Rebound						
N'	39	38	34			
Rebound, n (%)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	2,08 (5,07)			
SEC niedrig vs. ETA				0,40 [n. b.; n. b.] n. b.	0,20 [0,01; 4,04] 0,293	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,148
SEC hoch vs. ETA				0,40 [n. b.; n. b.] n. b.	0,20 [0,01; 4,04] 0,293	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,148
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder bzw. Patienten mit Rebound; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 6.1.						

Die Auswertung der *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* zeigte in der Hauptanalyse eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Etanercept in beiden Secukinumab-Armen.

Die Auswertung der Responder-Raten zeigte im Relativen Risiko einen statistisch signifikanten Vorteil von Secukinumab:

- Niedrige Dosierung Secukinumab: Eine *PASI50-Response* erreichten hierunter 1,14-mal mehr Patienten und eine *PASI90-Response* 1,43-mal mehr Patienten als unter Etanercept

- Hohe Dosierung Secukinumab: Eine *PASI90-Response* erreichten hierunter 1,54-mal mehr Patienten und eine *PASI100-Response* 2,13-mal mehr Patienten als unter Etanercept.

Die Auswertung des *PASI-Rebounds* ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalyse A

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Anzahl der Patienten mit validen Daten, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Woche 1 Rücklauf	53 (94,6)	54 (93,1)	41 (100,0)	148 (95,5)
Woche 2 Rücklauf	51 (91,1)	55 (94,8)	39 (95,1)	145 (93,5)
Woche 3 Rücklauf	55 (98,2)	53 (91,4)	41 (100,0)	149 (96,1)
Woche 4 Rücklauf	54 (96,4)	56 (96,6)	38 (92,7)	148 (95,5)
Woche 8 Rücklauf	55 (98,2)	55 (94,8)	41 (100,0)	151 (97,4)
Woche 12 Rücklauf	45 (80,4)	53 (91,4)	35 (85,4)	133 (85,8)
Woche 13 Rücklauf	42 (75,0)	50 (86,2)	31 (75,6)	123 (79,4)
Woche 14 Rücklauf	48 (85,7)	52 (89,7)	34 (82,9)	134 (86,5)
Woche 15 Rücklauf	52 (92,9)	49 (84,5)	34 (82,9)	135 (87,1)
Woche 16 Rücklauf	53 (94,6)	54 (93,1)	36 (87,8)	143 (92,3)
Woche 20 Rücklauf	55 (98,2)	55 (94,8)	38 (92,7)	148 (95,5)
Woche 24 Rücklauf	55 (98,2)	54 (93,1)	37 (90,2)	146 (94,2)
Woche 28 Rücklauf	54 (96,4)	53 (91,4)	36 (87,8)	143 (92,3)
Woche 32 Rücklauf	55 (98,2)	52 (89,7)	36 (87,8)	143 (92,3)
Woche 36 Rücklauf	54 (96,4)	54 (93,1)	35 (85,4)	143 (92,3)
Woche 40 Rücklauf	53 (94,6)	55 (94,8)	35 (85,4)	143 (92,3)
Woche 44 Rücklauf	54 (96,4)	55 (94,8)	33 (80,5)	142 (91,6)
Woche 48 Rücklauf	53 (94,6)	51 (87,9)	34 (82,9)	138 (89,0)
Woche 52 Rücklauf	54 (96,4)	55 (94,8)	34 (82,9)	143 (92,3)

ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; SEC: Secukinumab.
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 5.0.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
PASI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	55	57	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	28,21 (7,37)	27,23 (7,83)	28,40 (9,05)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,96 (1,09)	-25,86 (1,08)	-21,95 (1,32)	-4,01 [-7,37; -0,65] 0,019	-3,90 [-7,25; -0,55] 0,022
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]; SE: Standard Error [Standardfehler]; SEC: Secukinumab.					
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 5.1.					

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI50-Response zu Woche 52						
N'	54	55	34			
Responder, n (%)	55,83 (99,70)	56,83 (97,98)	35,96 (87,71)			
SEC niedrig vs. ETA				9,41 [n. b.; n. b.] n. b.	1,14 [1,00; 1,30] 0,053	0,12 [0,01; 0,23] 0,039
SEC hoch vs. ETA				6,81 [0,72; 64,17] 0,094	1,12 [0,98; 1,28] 0,109	0,10 [-0,02; 0,22] 0,093
PASI75-Response zu Woche 52						
N'	54	55	34			
Responder, n (%)	50,37 (89,95)	54,19 (93,43)	29,96 (73,07)			
SEC niedrig vs. ETA				3,26 [1,02; 10,39] 0,046	1,23 [0,99; 1,53] 0,063	0,17 [0,00; 0,34] 0,047

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				5,25 [1,33; 20,66] 0,018	1,28 [1,03; 1,59] 0,024	0,20 [0,04; 0,37] 0,014
PASI90-Response zu Woche 52						
N'	54	55	34			
Responder, n (%)	43,81 (78,23)	47,29 (81,53)	21,94 (53,51)			
SEC niedrig vs. ETA				3,09 [1,25; 7,62] 0,014	1,46 [1,05; 2,03] 0,023	0,25 [0,05; 0,44] 0,012
SEC hoch vs. ETA				3,79 [1,49; 9,60] 0,005	1,52 [1,11; 2,10] 0,010	0,28 [0,09; 0,47] 0,004
PASI100-Response zu Woche 52						
N'	54	55	34			
Responder, n (%)	26,38 (47,11)	29,86 (51,48)	9,52 (23,22)			
SEC niedrig vs. ETA				2,92 [1,17; 7,25] 0,021	2,03 [1,07; 3,85] 0,029	0,24 [0,05; 0,43] 0,013
SEC hoch vs. ETA				3,47 [1,40; 8,58] 0,007	2,22 [1,19; 4,15] 0,012	0,28 [0,10; 0,47] 0,003
PASI-Rebound						
N'	54	55	34			
Rebound, n (%)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	2,08 (5,07)			
SEC niedrig vs. ETA				0,29 [n. b.; n. b.] n. b.	0,14 [0,01; 2,92] 0,206	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,148
SEC hoch vs. ETA				0,28 [n. b.; n. b.] n. b.	0,14 [0,01; 2,82] 0,199	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,148
ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder bzw. Patienten mit Rebound; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 6.1.						

Die Auswertung der *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* zeigte in der Sensitivitätsanalyse A eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Etanercept in beiden Secukinumab-Armen.

Die Auswertung der Responder-Raten zeigte im Relativen Risiko einen statistisch signifikanten Vorteil von Secukinumab:

- Niedrige Dosierung Secukinumab: Eine *PASI90-Response* erreichten hier 1,46-mal mehr Patienten und eine *PASI100-Response* 2,03-mal mehr Patienten als unter Etanercept.
- Hohe Dosierung Secukinumab: Eine *PASI75-Response* erreichten hierunter 1,28-mal mehr Patienten, eine *PASI90-Response* erreichten 1,52-mal mehr Patienten und eine *PASI100-Response* 2,22-mal mehr Patienten als unter Etanercept.

Die Auswertung des *PASI-Rebounds* ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalyse B

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Anzahl der Patienten mit validen Daten, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Woche 1 Rücklauf	37 (94,9)	40 (95,2)	26 (100,0)	103 (96,3)
Woche 2 Rücklauf	35 (89,7)	41 (97,6)	25 (96,2)	101 (94,4)
Woche 3 Rücklauf	38 (97,4)	40 (95,2)	26 (100,0)	104 (97,2)
Woche 4 Rücklauf	37 (94,9)	42 (100,0)	25 (96,2)	104 (97,2)
Woche 8 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	26 (100,0)	105 (98,1)
Woche 12 Rücklauf	31 (79,5)	40 (95,2)	23 (88,5)	94 (87,9)
Woche 13 Rücklauf	30 (76,9)	39 (92,9)	21 (80,8)	90 (84,1)
Woche 14 Rücklauf	34 (87,2)	39 (92,9)	24 (92,3)	97 (90,7)
Woche 15 Rücklauf	37 (94,9)	37 (88,1)	23 (88,5)	97 (90,7)
Woche 16 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	24 (92,3)	103 (96,3)
Woche 20 Rücklauf	38 (97,4)	42 (100,0)	26 (100,0)	106 (99,1)
Woche 24 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	23 (88,5)	102 (95,3)
Woche 28 Rücklauf	37 (94,9)	40 (95,2)	23 (88,5)	100 (93,5)
Woche 32 Rücklauf	38 (97,4)	39 (92,9)	23 (88,5)	100 (93,5)
Woche 36 Rücklauf	37 (94,9)	41 (97,6)	23 (88,5)	101 (94,4)

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

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Woche 40 Rücklauf	37 (94,9)	41 (97,6)	22 (84,6)	100 (93,5)
Woche 44 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	21 (80,8)	100 (93,5)
Woche 48 Rücklauf	37 (94,9)	38 (90,5)	22 (84,6)	97 (90,7)
Woche 52 Rücklauf	38 (97,4)	41 (97,6)	21 (80,8)	100 (93,5)

ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; SEC: Secukinumab.
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 5.0.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
PASI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	38	42	26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,87 (7,10)	28,08 (8,48)	29,31 (10,36)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,81 (1,33)	-26,14 (1,28)	-20,36 (1,70)	-5,46 [-9,70; -1,21] 0,012	-5,79 [-9,96; -1,62] 0,007

ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]; SE: Standard Error [Standardfehler]; SEC: Secukinumab.
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 5.1.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI50-Response zu Woche 52						
N'	38	41	21			
Responder, n (%)	39,00 (100,00)	40,97 (97,55)	21,62 (83,15)			

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC niedrig vs. ETA				9,68 [n. b.; n. b.] n. b.	1,20 [0,99; 1,46] 0,057	0,17 [0,01; 0,33] 0,036
SEC hoch vs. ETA				7,74 [0,79; 75,91] 0,079	1,17 [0,96; 1,43] 0,111	0,14 [-0,02; 0,31] 0,087
PASI75-Response zu Woche 52						
N'	38	41	21			
Responder, n (%)	33,91 (86,95)	38,70 (92,14)	17,23 (66,27)			
SEC niedrig vs. ETA				3,31 [0,93; 11,86] 0,066	1,31 [0,95; 1,81] 0,094	0,21 [-0,01; 0,43] 0,068
SEC hoch vs. ETA				5,83 [1,38; 24,63] 0,017	1,39 [1,02; 1,89] 0,035	0,26 [0,05; 0,47] 0,016
PASI90-Response zu Woche 52						
N'	38	41	21			
Responder, n (%)	30,61 (78,49)	36,27 (86,36)	13,52 (52,00)			
SEC niedrig vs. ETA				3,30 [1,10; 9,94] 0,033	1,51 [1,00; 2,29] 0,052	0,26 [0,03; 0,50] 0,029
SEC hoch vs. ETA				5,69 [1,73; 18,65] 0,004	1,66 [1,11; 2,48] 0,013	0,34 [0,12; 0,57] 0,003
PASI100-Response zu Woche 52						
N'	38	41	21			
Responder, n (%)	15,29 (39,21)	24,10 (57,38)	4,28 (16,46)			
SEC niedrig vs. ETA				3,23 [0,93; 11,23] 0,065	2,39 [0,90; 6,38] 0,081	0,23 [0,01; 0,44] 0,037
SEC hoch vs. ETA				6,67 [1,96; 22,69] 0,002	3,51 [1,38; 8,91] 0,008	0,41 [0,20; 0,62] <0,001
PASI-Rebound						
N'	38	41	21			
Rebound, n (%)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	2,04 (7,85)			

Behandlungsgruppen			Vergleich		
SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC niedrig vs. ETA			0,26 [n. b.; n. b.] n. b.	0,13 [0,01; 2,67] 0,187	-0,08 [-0,18; 0,03] 0,141
SEC hoch vs. ETA			0,24 [n. b.; n. b.] n. b.	0,12 [0,01; 2,48] 0,172	-0,08 [-0,18; 0,03] 0,141

ETA: Etanercept; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder bzw. Patienten mit Rebound; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.

Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 6.1.

Die Auswertung der *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* zeigte in der Sensitivitätsanalyse B eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als fünf PASI-Punkte gegenüber Etanercept in beiden Secukinumab-Armen.

Die Auswertung der Responder-Raten zeigte im Relativen Risiko eine statistisch signifikant bessere *PASI-Response* unter der hohen Dosierung von Secukinumab. Eine *PASI75-Response* erreichten hier 1,39-mal mehr, eine *PASI90-Response* 1,66-mal mehr und eine *PASI100-Response* 3,51-mal mehr Patienten als unter Etanercept.

Die Auswertung des *PASI-Rebounds* ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der Studie CAIN457A2310 keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen keine anderen 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.

4.3.1.3.4 IGA mod 2011 – 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 IGA mod 2011

Studie	Operationalisierung																		
CAIN457 A2310	<p>Die IGA-mod-Skala dient der Ermittlung der Gesamtbewertung der psoriatischen Erkrankung durch den Prüfarzt. Dieser bewertet die Erkrankung auf einer Skala von 0 bis 4 mit den folgenden Erläuterungen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Kurzbeschreibung</th> <th>Detailbeschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Symptomfrei</td> <td>Keine Anzeichen einer Psoriasis. Post-inflammatorische Hyperpigmentierung darf vorhanden sein.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Beinahe symptomfrei</td> <td>Normale bis rosa Färbung der betroffenen Hautstellen; keine Verdickung, keine bis minimale fokale Schuppung.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Leichte Erkrankung</td> <td>Rosa bis hellrote Färbung; geradeso erkennbare bis leichte Verdickung; überwiegend feine Schuppung.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Mittelschwere Erkrankung</td> <td>Mattes hellrotes, klar differenzierbares Erythem; klar differenzierbare bis mittelschwere Verdickung; mittelschwere Schuppung.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Schwere Erkrankung</td> <td>Leuchtendes bis tiefdunkles Rot; deutliche Verdickung mit harten Rändern; starke/grobe Schuppung auf fast allen oder allen betroffenen Hautstellen.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der IGA mod 2011 bezieht sich auf den Krankheitszustand des Patienten ausschließlich zum Zeitpunkt der Bewertung, also ohne vorhergehende Krankheitszustände einzubeziehen. Ein höherer Wert bedeutet eine schwerere Erkrankung. Eine Abnahme der Werte zeigt dementsprechend eine Verbesserung an. Ein Erreichen der Werte 0 (symptomfrei) oder 1 (beinahe symptomfrei) wird dabei als Response gewertet.</p> <p>Die Erhebung des IGA mod 2011 erfolgte zu jeder geplanten Visite. Es wurde empfohlen, dass die Bewertung über die gesamte Studiendauer durch dieselbe Person erfolgt.</p> <p>Im Dossier berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> die Inzidenz einer IGA-mod-0/1-Response (Score im IGA mod 2011 von 0 oder 1) zu Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten. Fehlende Werte wurden mittels Multipler Imputation ersetzt. 	Score	Kurzbeschreibung	Detailbeschreibung	0	Symptomfrei	Keine Anzeichen einer Psoriasis. Post-inflammatorische Hyperpigmentierung darf vorhanden sein.	1	Beinahe symptomfrei	Normale bis rosa Färbung der betroffenen Hautstellen; keine Verdickung, keine bis minimale fokale Schuppung.	2	Leichte Erkrankung	Rosa bis hellrote Färbung; geradeso erkennbare bis leichte Verdickung; überwiegend feine Schuppung.	3	Mittelschwere Erkrankung	Mattes hellrotes, klar differenzierbares Erythem; klar differenzierbare bis mittelschwere Verdickung; mittelschwere Schuppung.	4	Schwere Erkrankung	Leuchtendes bis tiefdunkles Rot; deutliche Verdickung mit harten Rändern; starke/grobe Schuppung auf fast allen oder allen betroffenen Hautstellen.
Score	Kurzbeschreibung	Detailbeschreibung																	
0	Symptomfrei	Keine Anzeichen einer Psoriasis. Post-inflammatorische Hyperpigmentierung darf vorhanden sein.																	
1	Beinahe symptomfrei	Normale bis rosa Färbung der betroffenen Hautstellen; keine Verdickung, keine bis minimale fokale Schuppung.																	
2	Leichte Erkrankung	Rosa bis hellrote Färbung; geradeso erkennbare bis leichte Verdickung; überwiegend feine Schuppung.																	
3	Mittelschwere Erkrankung	Mattes hellrotes, klar differenzierbares Erythem; klar differenzierbare bis mittelschwere Verdickung; mittelschwere Schuppung.																	
4	Schwere Erkrankung	Leuchtendes bis tiefdunkles Rot; deutliche Verdickung mit harten Rändern; starke/grobe Schuppung auf fast allen oder allen betroffenen Hautstellen.																	

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 *IGA mod 2011* 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
CAIN457A2310	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *IGA mod 2011* als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *IGA mod 2011* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt *IGA-mod-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 40	SEC hoch N = 40	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
IGA-mod-0/1-Response zu Woche 52						
N'	39	38	34			
Responder, n (%)	29,79 (74,48)	31,22 (78,05)	23,85 (58,17)			
SEC niedrig vs. ETA				2,08 [0,80; 5,41] 0,134	1,28 [0,93; 1,77] 0,135	0,16 [-0,04; 0,37] 0,123
SEC hoch vs. ETA				2,53 [0,93; 6,90] 0,069	1,34 [0,98; 1,85] 0,070	0,20 [-0,01; 0,40] 0,058

ETA: Etanercept; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 7.1.

Die Auswertung des *IGA mod 2011* zeigte in der Hauptanalyse im Relativen Risiko keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalyse A

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt *IGA-mod-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 56	SEC hoch N = 58	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
IGA-mod-0/1-Response zu Woche 52						
N'	54	55	34			
Responder, n (%)	44,18 (78,89)	44,91 (77,43)	23,85 (58,17)			
SEC niedrig vs. ETA				2,66 [1,07; 6,64] 0,036	1,36 [1,00; 1,84] 0,048	0,21 [0,02; 0,40] 0,033
SEC hoch vs. ETA				2,45 [0,99; 6,03] 0,052	1,33 [0,98; 1,81] 0,066	0,19 [0,00; 0,38] 0,049

ETA: Etanercept; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.

Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 7.1.

Die Auswertung des *IGA mod 2011* zeigte in der Sensitivitätsanalyse A im Relativen Risiko eine statistisch signifikant bessere *IGA-mod-0/1-Response* unter der niedrigen Dosierung von Secukinumab: 1,36-mal mehr Patienten erreichten eine *IGA-mod-0/1-Response* im Vergleich zu Etanercept.

Sensitivitätsanalyse BTabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt *IGA-mod-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
IGA-mod-0/1-Response zu Woche 52						
N'	38	41	21			
Responder, n (%)	29,79 (76,38)	35,69 (84,98)	12,62 (48,54)			
SEC niedrig vs. ETA				3,36 [1,14; 9,96] 0,029	1,58 [1,01; 2,47] 0,047	0,28 [0,04; 0,52] 0,024
SEC hoch vs. ETA				5,83 [1,82; 18,72] 0,003	1,75 [1,14; 2,70] 0,011	0,36 [0,14; 0,59] 0,002
ETA: Etanercept; IGA mod: Investigator's Global Assessment modified; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 7.1.						

Die Auswertung des IGA mod 2011 zeigte in der Sensitivitätsanalyse B im Relativen Risiko eine statistisch signifikant bessere *IGA-mod-0/1-Response* unter beiden Dosierungen von Secukinumab: 1,58-mal mehr Patienten (niedrige Dosierung) bzw. 1,75-mal mehr Patienten (hohe Dosierung) erreichten eine *IGA-mod-0/1-Response* im Vergleich zu Etanercept.

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 Studie CAIN457A2310 keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen keine anderen 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.

4.3.1.3.5 Children's Dermatology Quality of Life Index (CDLQI) – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts *Children's Dermatology Quality of Life Index (CDLQI)*

Studie	Operationalisierung
CAIN457 A2310	<p>Der CDLQI ist ein Fragebogen mit zehn Items zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Hauterkrankungen wie Psoriasis. Ein CDLQI Score von ≤ 5 gilt als gute Lebensqualität. Der CDLQI enthält Items zu den folgenden sechs Domänen: Symptome und Befinden, Freizeit, Schule oder Ferien, persönliche Beziehungen, Schlaf und Behandlung. Der CDLQI ist selbsterklärend und kann vom Kind selbst ausgefüllt werden. Damit auch jüngere Kinder den Fragebogen selbst beantworten können, liegt er außer in einer Textversion auch in einer Cartoon-Version vor. Sofern nötig, können Eltern oder Betreuungspersonen Hilfestellung geben. Jedes Item hat vier Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) über 1 (etwas) und 2 (stark) bis 3 (sehr stark) reichen, wobei „nicht relevant“ auch eine valide Antwortmöglichkeit ist und als 0 gewertet wird.</p> <p>Die CDLQI-Gesamtsumme ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen, sodass der CDLQI Werte von 0 bis 30 annehmen kann. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Abnahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung in der Lebensqualität wider. Die Minimal Important Difference wurde mit 2,5 Punkten bestimmt (19). Das Erreichen eines Wertes von 0 oder 1 wird als Response gewertet.</p> <p>Die Erhebung des CDLQI erfolgte zu den Wochen 0, 4, 8, 12, 24, 36, und 52.</p> <p>Im Dossier berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Veränderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn. Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und zu Woche 52 mit den dazugehörigen Standardabweichungen, die adjustierten Mittelwertdifferenzen mit den zugehörigen Standardfehlern sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten; die Auswertung erfolgte unter Verwendung von MMRM. Vier fehlende Baseline-Werte wurden durch eine stratifizierte Mittelwertimputation ersetzt, eine darüber hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgte nicht. Die Auswertung wurde einmal für die gesamte Analysepopulation vorgenommen und einmal für alle Patienten, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden sind, wurden nicht berücksichtigt. • die Inzidenz einer CDLQI-0/1-Response (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten. Fehlende Werte wurden mittels Multipler Imputation ersetzt. Die Auswertung erfolgte einmal für die gesamte Analysepopulation und einmal für alle Patienten, die bis einschließlich Woche 52 nicht älter als 16 Jahre waren.

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Children`s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)* 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
CAIN457A2310	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Children`s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)* als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen zu Woche 52 insgesamt über 70 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Secukinumab-Gruppen und Etanercept liegt unter 15 % (Tabelle 4-71). Es kann von einem objektivierbaren Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Children`s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Anzahl der Patienten mit validen Daten (alle Altersgruppen), n (%)				
Studienbeginn Rücklauf ^a	40 (100,0)	40 (100,0)	41 (100,0)	121 (100,0)

Behandlungsgruppen				
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Woche 4 Rücklauf	37 (92,5)	36 (90,0)	40 (97,6)	113 (93,4)
Woche 8 Rücklauf	37 (92,5)	37 (92,5)	40 (97,6)	114 (94,2)
Woche 12 Rücklauf	31 (77,5)	35 (87,5)	34 (82,9)	100 (82,6)
Woche 24 Rücklauf	38 (95,0)	37 (92,5)	39 (95,1)	114 (94,2)
Woche 36 Rücklauf	39 (97,5)	37 (92,5)	33 (80,5)	109 (90,1)
Woche 52 Rücklauf	37 (92,5)	37 (92,5)	35 (85,4)	109 (90,1)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.

a: Der Baseline-Wert wurde imputiert für einen Patienten im Arm SEC niedrig, einen Patienten im Arm SEC hoch und einen Patienten im Arm ETA.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 8.0.

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahren; Hauptanalyse)

Behandlungsgruppen				
	SEC niedrig (N = 34)	SEC hoch (N = 35)	ETA (N = 334)	Gesamt (N = 103)
Anzahl der Patienten mit validen Daten (≤ 16 Jahre)^a, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf ^b	34 (100,0)	35 (100,0)	34 (100,0)	103 (100,0)
Woche 4 Rücklauf	32 (94,1)	31 (88,6)	33 (97,1)	96 (93,2)
Woche 8 Rücklauf	31 (91,2)	32 (91,4)	33 (97,1)	96 (93,2)
Woche 12 Rücklauf	25 (73,5)	30 (85,7)	28 (82,4)	83 (80,6)
Woche 24 Rücklauf	28 (82,4)	29 (82,9)	28 (82,4)	85 (82,5)
Woche 36 Rücklauf	25 (73,5)	26 (74,3)	23 (67,6)	74 (71,8)
Woche 52 Rücklauf	24 (70,6)	26 (74,3)	24 (70,6)	74 (71,8)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.

a: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zum Erhebungszeitpunkt ≤ 16 Jahre alt waren. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.

b: Der Baseline-Wert wurde imputiert für einen Patienten im Arm SEC niedrig, einen Patienten im Arm SEC hoch und einen Patienten im Arm ETA.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 9.0.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	39	38	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,18 (7,25)	10,85 (7,62)	10,34 (7,67)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-6,19 (0,74)	-5,88 (0,75)	-5,23 (0,71)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-7,49 (0,74)	-8,03 (0,74)	-6,00 (0,71)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,41 (0,77)	-7,75 (0,75)	-7,61 (0,75)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,87 (0,73)	-8,18 (0,74)	-6,92 (0,72)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,32 (0,73)	-8,10 (0,74)	-7,09 (0,75)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,05 (0,74)	-8,56 (0,74)	-8,12 (0,74)	-0,93 [-2,99; 1,12] 0,372	-0,44 [-2,50; 1,61] 0,671
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.					
a: Positive Werte zeigen eine Verschlechterung an.					
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabellen 8.1.					

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 34)	SEC hoch (N = 35)	ETA (N = 34)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	33	33	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	11,35 (7,37)	10,77 (8,00)	9,76 (6,49)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-6,18 (0,76)	-5,17 (0,76)	-4,41 (0,74)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-7,30 (0,76)	-7,58 (0,75)	-4,89 (0,74)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,38 (0,81)	-7,13 (0,77)	-6,69 (0,78)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,82 (0,79)	-7,79 (0,78)	-6,10 (0,78)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,19 (0,82)	-7,63 (0,81)	-6,29 (0,83)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,24 (0,83)	-7,78 (0,81)	-8,02 (0,82)	-1,22 [-3,52; 1,07] 0,295	0,23 [-2,03; 2,50] 0,839
<p>CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.</p> <p>a: Positive Werte zeigen eine Verschlechterung an. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt.</p> <p>Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 9.1.</p>					

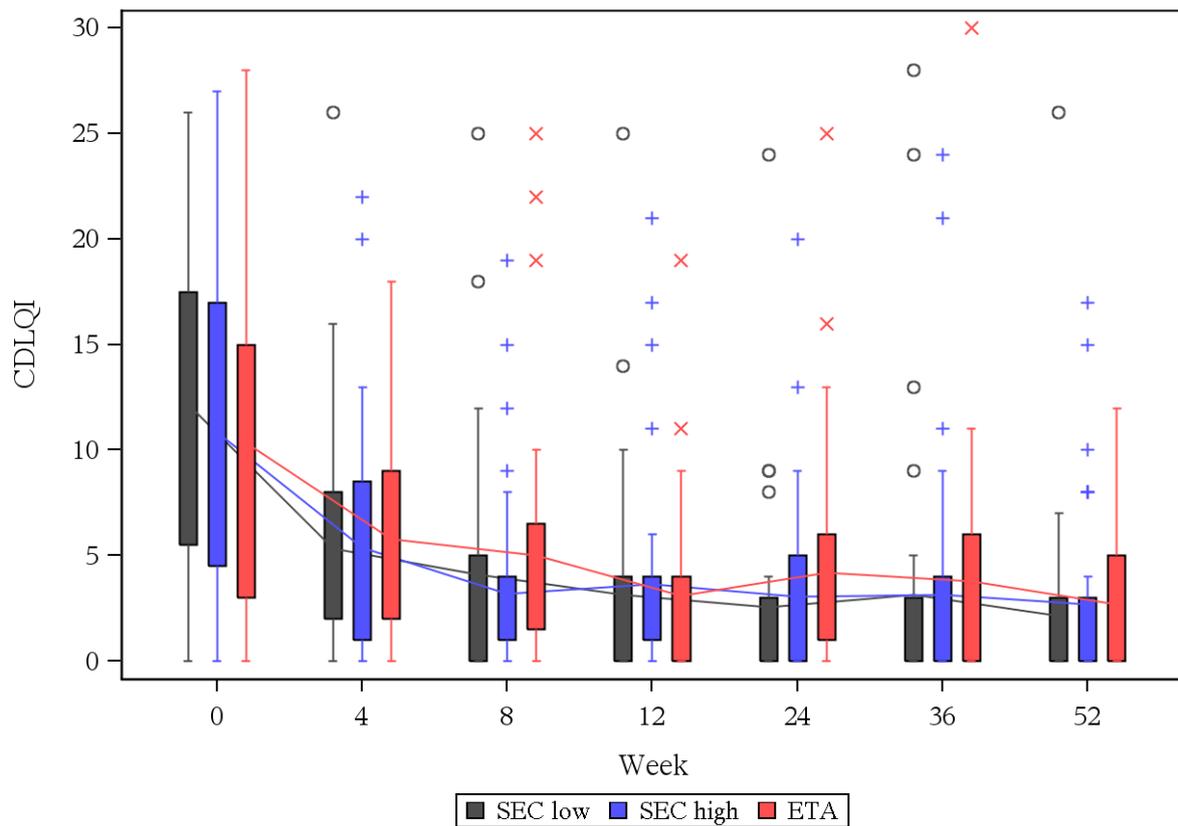


Abbildung 4: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse)

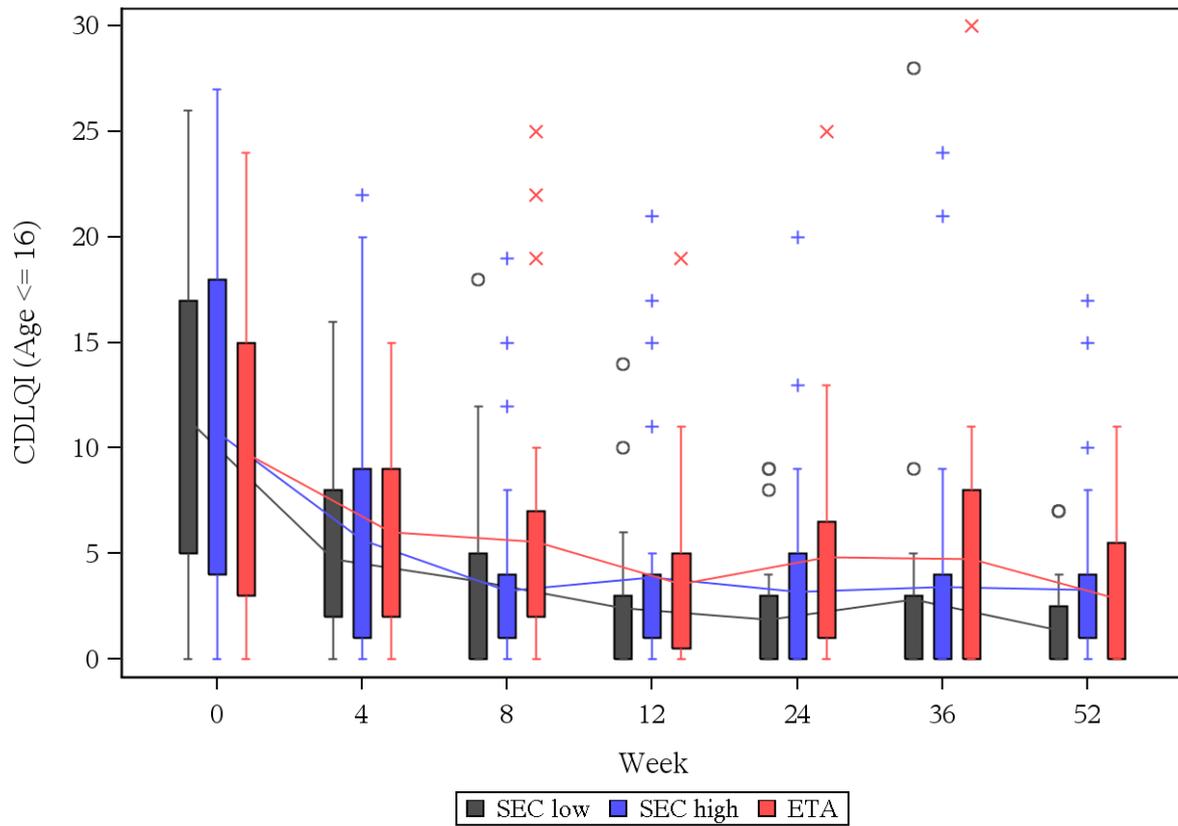


Abbildung 5: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Hauptanalyse)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52						
N'	37	37	35			
Responder, n (%)	21,83 (54,58)	26,82 (67,05)	21,84 (53,27)			
SEC niedrig vs. ETA				1,05 [0,43; 2,56] 0,909	1,02 [0,68; 1,55] 0,908	0,01 [-0,21; 0,24] 0,908
SEC hoch vs. ETA				1,77 [0,70; 4,51] 0,228	1,26 [0,87; 1,83] 0,228	0,14 [-0,08; 0,36] 0,218
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 10.1.						

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 25)	SEC hoch (N = 29)	ETA (N = 28)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52						
N'	24	26	24			
Responder, n (%)	17,14 (68,56)	17,78 (61,31)	14,29 (51,04)			
SEC niedrig vs. ETA				2,06 [0,65; 6,52] 0,217	1,35 [0,84; 2,15] 0,215	0,18 [-0,09; 0,44] 0,201
SEC hoch vs. ETA				1,51 [0,50; 4,53] 0,461	1,20 [0,74; 1,96] 0,461	0,10 [-0,17; 0,37] 0,454
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 11.1.						

Die Auswertung der *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* sowie der *CDLQI-Response* zeigte in der Hauptanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder in der Auswertung aller Altersgruppen noch in der Auswertung der Patienten im Alter ≤ 16 Jahre.

Sensitivitätsanalyse A

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Anzahl der Patienten mit validen Daten (alle Altersgruppen), n (%)				
Studienbeginn Rücklauf ^a	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)	155 (100,0)
Woche 4 Rücklauf	51 (91,1)	54 (93,1)	40 (97,6)	145 (93,5)
Woche 8 Rücklauf	53 (94,6)	54 (93,1)	40 (97,6)	147 (94,8)
Woche 12 Rücklauf	44 (78,6)	52 (89,7)	34 (82,9)	130 (83,9)
Woche 24 Rücklauf	54 (96,4)	54 (93,1)	39 (95,1)	147 (94,8)
Woche 36 Rücklauf	54 (96,4)	52 (89,7)	33 (80,5)	139 (89,7)
Woche 52 Rücklauf	52 (92,9)	54 (93,1)	35 (85,4)	141 (91,0)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.

a: Der Baseline-Wert wurde imputiert für einen Patienten im Arm SEC niedrig, zwei Patienten im Arm SEC hoch und einen Patienten im Arm ETA.

Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 8.0.

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahren; Sensitivitätsanalyse A)

Behandlungsgruppen				
	SEC niedrig (N = 47)	SEC hoch (N = 47)	ETA (N = 34)	Gesamt (N = 128)
Anzahl der Patienten mit validen Daten (≤ 16 Jahre)^a, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf ^b	47 (100,0)	47 (100,0)	34 (100,0)	128 (100,0)
Woche 4 Rücklauf	44 (93,6)	43 (91,5)	33 (97,1)	120 (93,8)
Woche 8 Rücklauf	44 (93,6)	43 (91,5)	33 (97,1)	120 (93,8)
Woche 12 Rücklauf	35 (74,5)	41 (87,2)	28 (82,4)	104 (81,3)
Woche 24 Rücklauf	41 (87,2)	39 (83,0)	28 (82,4)	108 (84,4)
Woche 36 Rücklauf	35 (74,5)	34 (72,3)	23 (67,6)	92 (71,9)
Woche 52 Rücklauf	34 (72,3)	36 (76,6)	24 (70,6)	94 (73,4)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.

a: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zum Erhebungszeitpunkt ≤ 16 Jahre alt waren. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.

b: Der Baseline-Wert wurde imputiert für einen Patienten im Arm SEC niedrig, zwei Patienten im Arm SEC hoch und einen Patienten im Arm ETA.

Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 9.0.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	55	56	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,38 (7,18)	10,90 (7,07)	10,34 (7,67)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-4,88 (0,67)	-4,81 (0,66)	-5,34 (0,76)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-5,43 (0,66)	-6,94 (0,66)	-6,11 (0,76)		

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-6,67 (0,70)	-6,77 (0,66)	-7,73 (0,81)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,07 (0,66)	-8,51 (0,66)	-7,03 (0,77)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,11 (0,66)	-8,12 (0,66)	-7,20 (0,81)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,50 (0,67)	-9,09 (0,66)	-8,23 (0,80)	-1,26 [-3,31; 0,78] 0,225	-0,86 [-2,89; 1,17] 0,405
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.					
a: Positive Werte zeigen eine Verschlechterung an.					
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabellen 8.1.					

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 47)	SEC hoch (N = 47)	ETA (N = 34)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	46	45	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	11,68 (7,36)	11,11 (7,47)	9,76 (6,49)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-5,08 (0,71)	-4,46 (0,72)	-4,63 (0,82)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-5,36 (0,71)	-7,26 (0,72)	-5,11 (0,82)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-6,95 (0,76)	-6,95 (0,73)	-6,91 (0,87)		

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 47)	SEC hoch (N = 47)	ETA (N = 34)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,00 (0,73)	-8,36 (0,74)	-6,30 (0,87)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,68 (0,77)	-7,86 (0,78)	-6,47 (0,93)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,22 (0,77)	-8,66 (0,76)	-8,21 (0,92)	-1,01 [-3,37; 1,34] 0,398	-0,45 [-2,79; 1,89] 0,707
<p>CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.</p> <p>a: Positive Werte zeigen eine Verschlechterung an. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt.</p> <p>Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 9.1.</p>					

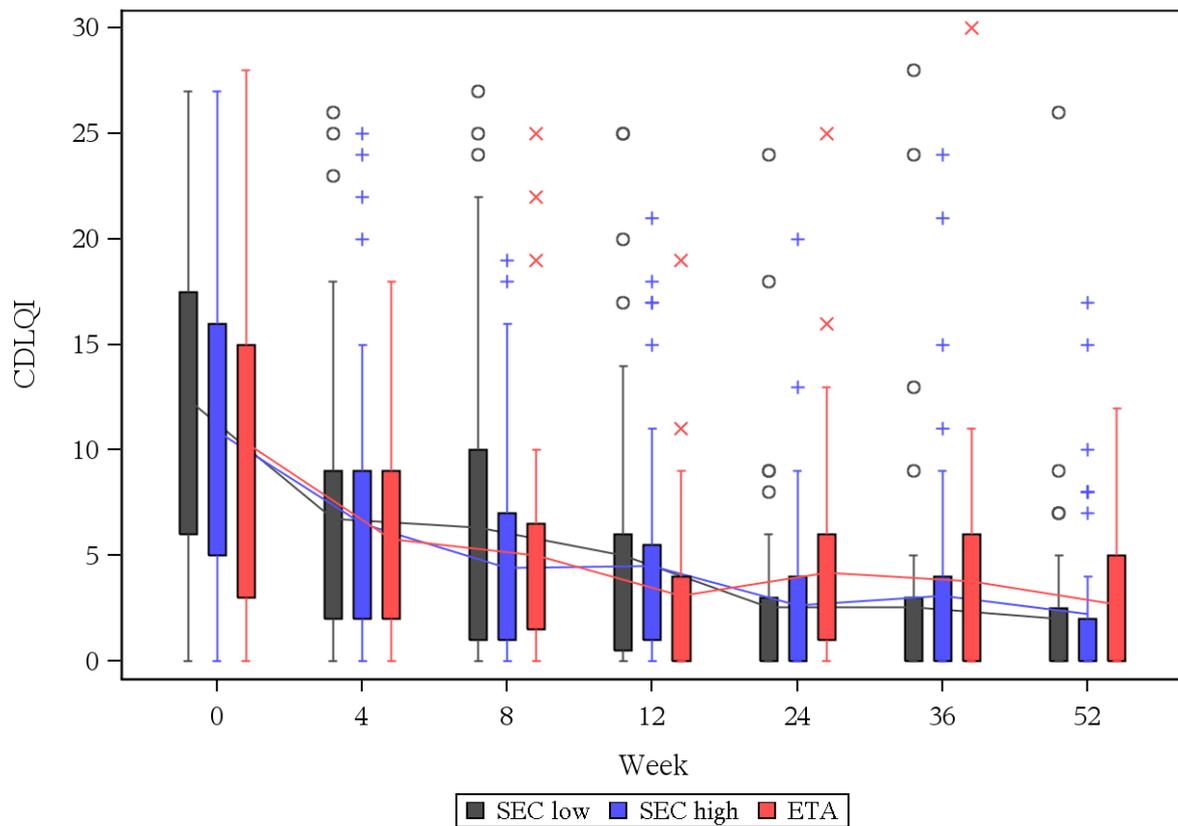


Abbildung 6: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A)

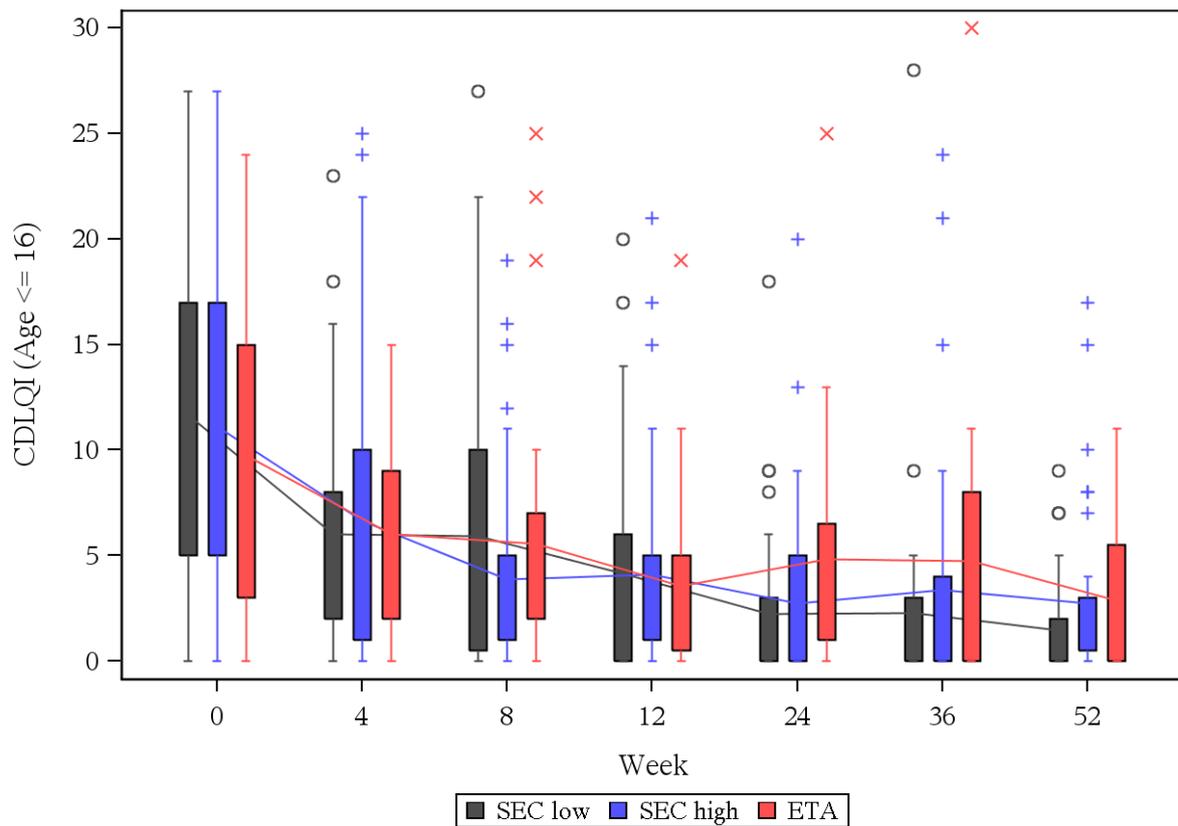


Abbildung 7: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse A)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52						
N'	52	54	35			
Responder, n (%)	31,28 (55,86)	39,58 (68,24)	21,84 (53,27)			
SEC niedrig vs. ETA				1,11 [0,49; 2,53] 0,806	1,05 [0,72; 1,53] 0,805	0,03 [-0,18; 0,23] 0,805
SEC hoch vs. ETA				1,87 [0,80; 4,40] 0,149	1,28 [0,90; 1,82] 0,163	0,15 [-0,05; 0,35] 0,145
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 10.1.						

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 35)	SEC hoch (N = 39)	ETA (N = 28)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52						
N'	34	36	24			
Responder, n (%)	24,14 (68,97)	25,78 (66,10)	14,29 (51,04)			
SEC niedrig vs. ETA				2,11 [0,73; 6,07] 0,167	1,35 [0,87; 2,11] 0,182	0,18 [-0,07; 0,43] 0,158
SEC hoch vs. ETA				1,85 [0,66; 5,22] 0,242	1,30 [0,83; 2,03] 0,257	0,15 [-0,10; 0,40] 0,235
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 11.1.						

Die Auswertung der *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* sowie der *CDLQI-Response* zeigte in der Sensitivitätsanalyse A keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder in der Auswertung aller Altersgruppen noch in der Auswertung der Patienten im Alter ≤ 16 Jahre.

Sensitivitätsanalyse B

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Anzahl der Patienten mit validen Daten (alle Altersgruppen), n (%)				
Studienbeginn Rücklauf ^a	39 (100,0)	42 (100,0)	26 (100,0)	107 (100,0)
Woche 4 Rücklauf	37 (94,9)	40 (95,2)	26 (100,0)	103 (96,3)
Woche 8 Rücklauf	37 (94,9)	41 (97,6)	26 (100,0)	104 (97,2)
Woche 12 Rücklauf	31 (79,5)	40 (95,2)	23 (88,5)	94 (87,9)
Woche 24 Rücklauf	37 (94,9)	42 (100,0)	25 (96,2)	104 (97,2)
Woche 36 Rücklauf	38 (97,4)	39 (92,9)	21 (80,8)	98 (91,6)
Woche 52 Rücklauf	36 (92,3)	40 (95,2)	22 (84,6)	98 (91,6)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.
a: Der Baseline-Wert wurde imputiert für einen Patienten im Arm SEC niedrig, zwei Patienten im Arm SEC hoch und einen Patienten im Arm ETA.
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 8.0.

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahren; Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 33)	SEC hoch (N = 34)	ETA (N = 23)	Gesamt (N = 90)
Anzahl der Patienten mit validen Daten (≤ 16 Jahre)^a, n (%)				
Studienbeginn Rücklauf ^b	33 (100,0)	34 (100,0)	23 (100,0)	90 (100,0)
Woche 4 Rücklauf	31 (93,9)	32 (94,1)	23 (100,0)	86 (95,6)
Woche 8 Rücklauf	31 (93,9)	33 (97,1)	23 (100,0)	87 (96,7)
Woche 12 Rücklauf	25 (75,8)	32 (94,1)	21 (91,3)	78 (86,7)
Woche 24 Rücklauf	27 (81,8)	30 (88,2)	18 (78,3)	75 (83,3)
Woche 36 Rücklauf	22 (66,7)	26 (76,5)	14 (60,9)	62 (68,9)

Behandlungsgruppen				
	SEC niedrig (N = 33)	SEC hoch (N = 34)	ETA (N = 23)	Gesamt (N = 90)
Woche 52 Rücklauf	21 (63,6)	27 (79,4)	14 (60,9)	62 (68,9)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit validen Werten; N: Anzahl der Patienten gesamt; SEC: Secukinumab.

a: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zum Erhebungszeitpunkt ≤ 16 Jahre alt waren. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.

b: Der Baseline-Wert wurde imputiert für einen Patienten im Arm SEC niedrig, zwei Patienten im Arm SEC hoch und einen Patienten im Arm ETA.

Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 9.0.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	38	42	26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,56 (7,13)	11,83 (6,76)	11,12 (7,70)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-5,38 (0,83)	-4,93 (0,80)	-5,38 (1,00)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-5,94 (0,83)	-7,19 (0,79)	-5,96 (1,00)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-6,85 (0,88)	-6,76 (0,80)	-8,00 (1,04)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,39 (0,83)	-8,77 (0,78)	-6,32 (1,01)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,36 (0,83)	-8,12 (0,80)	-6,32 (1,07)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,61 (0,84)	-9,51 (0,80)	-8,00 (1,05)	-1,61 [-4,25; 1,04] 0,233	-1,51 [-4,10; 1,08] 0,254

Behandlungsgruppen			Vergleich	
SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn				
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.				
a: Positive Werte zeigen eine Verschlechterung an.				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabellen 8.1.				

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse B)

Behandlungsgruppen			Vergleich		
SEC niedrig (N = 33)	SEC hoch (N = 34)	ETA (N = 23)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
N'	32	34	23		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	11,79 (7,18)	12,09 (7,23)	10,48 (6,99)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-5,84 (0,88)	-4,56 (0,86)	-5,14 (1,03)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-6,23 (0,88)	-7,63 (0,85)	-5,19 (1,03)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-7,57 (0,94)	-7,05 (0,86)	-7,39 (1,05)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-9,52 (0,92)	-8,78 (0,88)	-5,88 (1,11)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,20 (0,98)	-7,96 (0,92)	-5,69 (1,21)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-8,93 (1,00)	-9,02 (0,91)	-8,56 (1,21)	-0,37 [-3,45; 2,71] 0,812	-0,46 [-3,43; 2,51] 0,762
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.					

Behandlungsgruppen			Vergleich	
SEC niedrig (N = 33)	SEC hoch (N = 34)	ETA (N = 23)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn				
a: Positive Werte zeigen eine Verschlechterung an. Im MMRM-Modell der kontinuierlichen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Alle Werte, die nach dem 17. Geburtstag erhoben worden waren, blieben in dieser Auswertung unberücksichtigt.				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 9.1.				

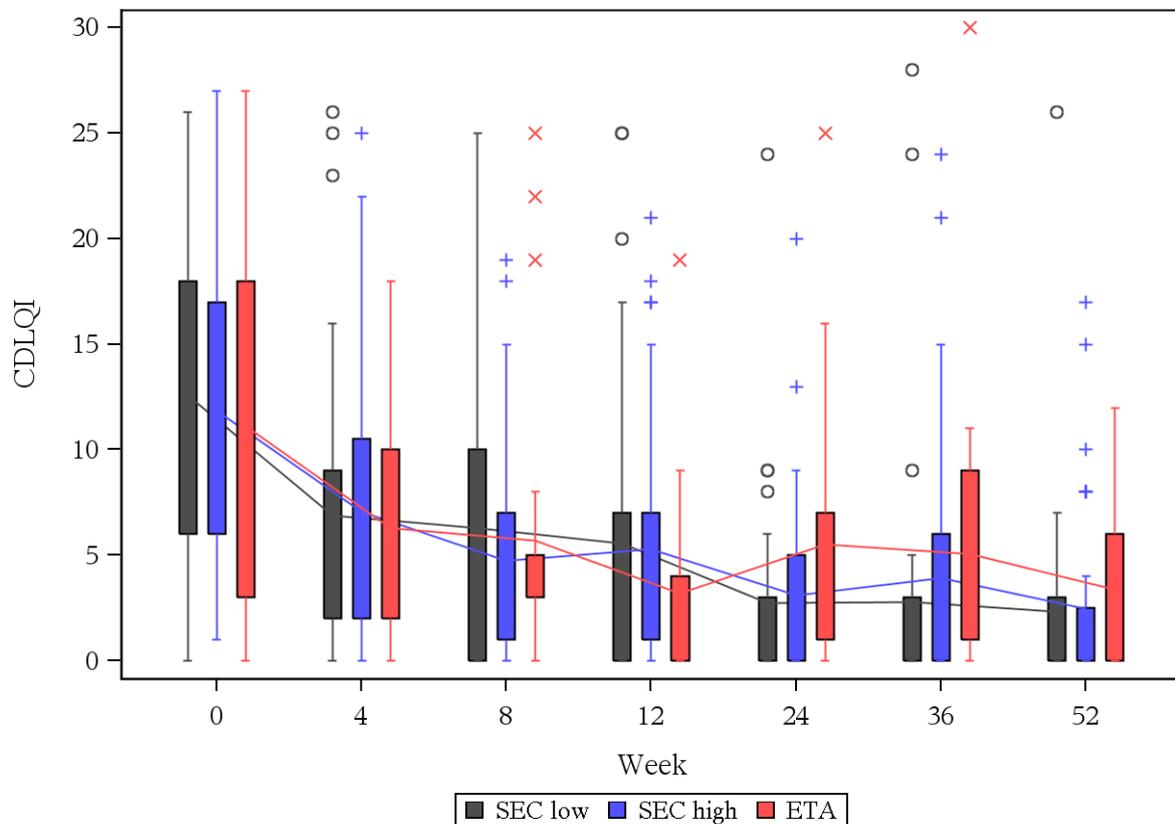


Abbildung 8: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B)

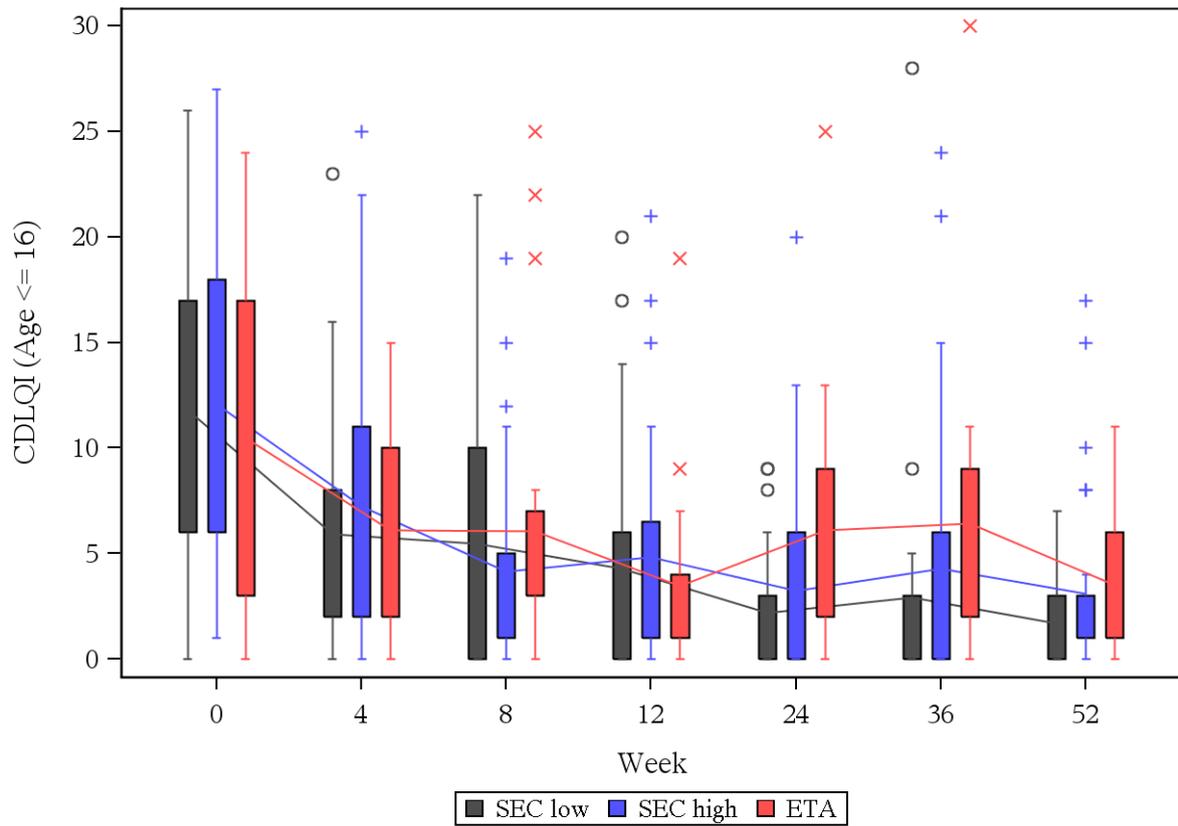


Abbildung 9: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse B)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52						
N'	36	40	22			
Responder, n (%)	19,83 (50,85)	28,64 (68,19)	10,41 (40,04)			
SEC niedrig vs. ETA				1,54 [0,55; 4,29] 0,409	1,27 [0,71; 2,27] 0,417	0,11 [-0,14; 0,36] 0,400
SEC hoch vs. ETA				3,16 [1,11; 8,95] 0,031	1,71 [1,00; 2,90] 0,049	0,28 [0,04; 0,52] 0,023
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 10.1.						

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-0/1-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 22)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 17)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52						
N'	21	27	14			
Responder, n (%)	13,14 (59,73)	17,91 (63,96)	6,60 (38,82)			
SEC niedrig vs. ETA				2,29 [0,61; 8,60] 0,219	1,54 [0,75; 3,17] 0,236	0,21 [-0,11; 0,53] 0,200
SEC hoch vs. ETA				2,74 [0,77; 9,75] 0,120	1,65 [0,83; 3,29] 0,152	0,25 [-0,05; 0,55] 0,102
CDLQI: Children`s Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte. In der binären Analyse wurden alle Patienten ausgewertet, die zu Woche 52 immer noch ≤ 16 Jahre alt waren. Hierdurch gehen nur Patienten in die Analyse ein, die während der gesamten Studiendauer der Zielgruppe des CDLQI entsprechen.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 11.1.						

Die Auswertung der *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* zeigte in der Sensitivitätsanalyse B keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder in der Auswertung aller Altersgruppen noch in der Auswertung der Patienten im Alter ≤ 16 Jahre.

Die Auswertung der Responder-Raten über alle Altersgruppen zeigte im Relativen Risiko eine statistisch signifikant verbesserte Lebensqualität unter der hohen Dosierung von Secukinumab. Eine *CDLQI-0/1-Response* erreichten hier 1,71-mal mehr Patienten als unter Etanercept. In der Auswertung der Gruppe im Alter ≤ 16 Jahre war kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu beobachten.

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 Studie CAIN457A2310 keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen keine anderen 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.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
CAIN457 A2310	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller UE und aller SUE sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt ermittelt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Inzidenz von UE insgesamt und unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE. • die Inzidenz von SUE insgesamt und unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE. • die Inzidenz von schweren UE insgesamt und unter Ausschluss krankheitsspezifischer UE. • die Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE (Auswertung anhand der Dokumentation der Patientendisposition). • die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen wegen UE (Auswertung anhand der UE-Dokumentation, da Behandlungsabbrüche wegen UE nicht als Teil der Disposition erhoben wurden). • die Inzidenz von UE nach SOC und PT sowie Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer): <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 10\%$ in mindestens einem Behandlungsarm liegt oder ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm liegt. • die Inzidenz von SUE nach SOC und PT sowie Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer): <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm liegt oder ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm liegt. • die Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE nach SOC und PT. • die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen wegen UE nach SOC und PT. • die Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad bzw. Einstufung als SUE (Schweregrade leicht, mittelschwer, schwer; als SUE klassifiziert: schwerwiegend). Die Selektion der UE von besonderem Interesse erfolgte gemäß Studienbericht. <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 Dossier-Vorlage nur deskriptiv dargestellt (zu finden im Anhang zu Modul 4 E). Für die Inzidenz von UE und SUE nach Schweregrad und SOC/PT werden nur diejenigen im Modul 4 E direkt dargestellt, für die die RR einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ergab. Eine Darstellung aller SOC/PT ist in Anhang 1 zum Modul 4 E zu finden.</p> <p>Eine Liste der als krankheitsspezifisch definierten UE ist in Tabelle 4-90 zu finden. Die Selektion krankheitsspezifischer UE und SUE, die auf die Grunderkrankung Plaque-Psoriasis zurückzuführen sind, erfolgte systematisch auf folgende Weise: Die Einstufung wurde unabhängig durch zwei Mitarbeiter aus dem Novartis-Geschäftsbereich Medizin, die mehrjährige Erfahrung im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis 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 Plaque-Psoriasis zurückzuführen eingestuft wurden, wurden in die Liste aufgenommen.</p>

Tabelle 4-90: Krankheitsspezifische Ereignisse (SOC/PT)

Body System or Organ Class	Preferred Term
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschwellung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus generalisiert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Psoriasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautfissuren
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautreizung

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 4-91: 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
CAIN457A2310	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* als niedrig bewertet.

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

Hauptanalyse

Inzidenz von UE insgesamt sowie ohne krankheitsspezifische UE

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE-Gesamtraten						
N'	40	40	41			
UE, n (%)	34 (85,0)	34 (85,0)	34 (82,9)			
SEC niedrig vs. ETA				1,16 [0,30; 4,67] 1,000	1,03 [0,85; 1,24] 1,000	0,02 [-0,14; 0,18] 0,799
SEC hoch vs. ETA				1,16 [0,30; 4,67] 1,000	1,03 [0,85; 1,24] 1,000	0,02 [-0,14; 0,18] 0,799
UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	34 (85,0)	34 (85,0)	34 (82,9)			
SEC niedrig vs. ETA				1,16 [0,30; 4,67] 1,000	1,03 [0,85; 1,24] 1,000	0,02 [-0,14; 0,18] 0,799
SEC hoch vs. ETA				1,16 [0,30; 4,67] 1,000	1,03 [0,85; 1,24] 1,000	0,02 [-0,14; 0,18] 0,799
SUE, n (%)	3 (7,5)	4 (10,0)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,59 [0,08; 3,28] 0,740	0,62 [0,16; 2,40] 0,712	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,476
SEC hoch vs. ETA				0,80 [0,15; 4,07] 1,000	0,82 [0,24; 2,84] 1,000	-0,02 [-0,16; 0,11] 0,753
SUE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	3 (7,5)	4 (10,0)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,59 [0,08; 3,28] 0,740	0,62 [0,16; 2,40] 0,712	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,476

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,80 [0,15; 4,07] 1,000	0,82 [0,24; 2,84] 1,000	-0,02 [-0,16; 0,11] 0,753
Schwere UE, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)	4 (9,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,24 [< 0,01; 2,58] 0,375	0,26 [0,03; 2,19] 0,359	-0,07 [-0,18; 0,03] 0,167
SEC hoch vs. ETA				0,75 [0,10; 4,79] 1,000	0,77 [0,18; 3,22] 1,000	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,717
Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)	4 (9,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,24 [< 0,01; 2,58] 0,375	0,26 [0,03; 2,19] 0,359	-0,07 [-0,18; 0,03] 0,167
SEC hoch vs. ETA				0,75 [0,10; 4,79] 1,000	0,77 [0,18; 3,22] 1,000	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,717
Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				1,03 [0,03; > 999,99] 0,988	3,07 [0,13; 73,28] 0,494	0,03 [-0,02; 0,07] 0,311
Behandlungsabbruch aufgrund von UE, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,03 [0,01; 82,50] 1,000	1,03 [0,07; 15,83] 1,000	0,00 [-0,07; 0,07] 0,986
SEC hoch vs. ETA				1,03 [0,01; 82,50] 1,000	1,03 [0,07; 15,83] 1,000	0,00 [-0,07; 0,07] 0,986

ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S1.1.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt *Studienabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)
N'	40	40	41
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Toxisches Schocksyndrom, n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, SEC: Secukinumab; UE: Unerwünschtes Ereignis.			
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S1.4.			

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt *Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)
N'	40	40	41
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Toxisches Schocksyndrom, n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Untersuchungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Leberenzym erhöht, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gestörtes Benehmen, n (%)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endogene Depression, n (%)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychische Störung, n (%)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suizidgedanken, n (%)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, SEC: Secukinumab; UE: Unerwünschtes Ereignis.			
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S1.5.			

Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUETabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	40	40	41			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	30 (75,0)	28 (70,0)	27 (65,9)			
SEC niedrig vs. ETA				1,55 [0,54; 4,61] 0,511	1,14 [0,86; 1,51] 0,467	0,09 [-0,11; 0,29] 0,364
SEC hoch vs. ETA				1,21 [0,43; 3,43] 0,872	1,06 [0,79; 1,43] 0,813	0,04 [-0,16; 0,24] 0,689
leicht	27 (67,5)	27 (67,5)	25 (61,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,32 [0,49; 3,67] 0,704	1,11 [0,80; 1,53] 0,645	0,07 [-0,14; 0,27] 0,539
SEC hoch vs. ETA				1,32 [0,49; 3,67] 0,704	1,11 [0,80; 1,53] 0,645	0,07 [-0,14; 0,27] 0,539
mittelschwer	10 (25,0)	11 (27,5)	10 (24,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,03 [0,33; 3,21] 1,000	1,03 [0,48; 2,19] 1,000	0,01 [-0,18; 0,19] 0,949
SEC hoch vs. ETA				1,17 [0,39; 3,60] 0,947	1,13 [0,54; 2,36] 0,804	0,03 [-0,16; 0,22] 0,749
schwer	1 (2,5)	3 (7,5)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,03 [0,01; 82,50] 1,000	1,03 [0,07; 15,83] 1,000	0,00 [-0,07; 0,07] 0,986
SEC hoch vs. ETA				3,20 [0,24; 174,44] 0,597	3,08 [0,33; 28,34] 0,359	0,05 [-0,04; 0,14] 0,293
schwerwiegend	1 (2,5)	2 (5,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,03 [0,03; >999,99] 0,988	3,07 [0,13; 73,28] 0,494	0,03 [-0,02; 0,07] 0,311

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				2,52 [0,19; >999,99] 0,481	5,12 [0,25; 103,47] 0,241	0,05 [-0,02; 0,12] 0,147
Hypersensibilität (SMQ), n (%)	3 (7,5)	9 (22,5)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,59 [0,08; 3,28] 0,740	0,62 [0,16; 2,40] 0,712	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,476
SEC hoch vs. ETA				2,07 [0,55; 8,74] 0,352	1,85 [0,68; 5,03] 0,253	0,10 [-0,06; 0,27] 0,217
leicht	3 (7,5)	6 (15,0)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,59 [0,08; 3,28] 0,740	0,62 [0,16; 2,40] 0,712	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,476
SEC hoch vs. ETA				1,27 [0,29; 5,77] 0,964	1,23 [0,41; 3,71] 0,756	0,03 [-0,12; 0,18] 0,713
mittelschwer	0 (0,0)	4 (10,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				5,79 [0,70; >999,99] 0,110	9,22 [0,51; 165,88] 0,055	0,10 [0,01; 0,19] 0,035
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Neutropenie (NMQ), n (%)	2 (5,0)	1 (2,5)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				2,09 [0,10; 127,26] 0,981	2,05 [0,19; 21,73] 0,616	0,03 [-0,06; 0,11] 0,542
SEC hoch vs. ETA				1,03 [0,01; 82,50] 1,000	1,03 [0,07; 15,83] 1,000	0,00 [-0,07; 0,07] 0,986
leicht	1 (2,5)	1 (2,5)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,03 [0,03; >999,99] 0,988	3,07 [0,13; 73,28] 0,494	0,03 [-0,02; 0,07] 0,311

Behandlungsgruppe				Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				1,03 [0,03; >999,99] 0,988	3,07 [0,13; 73,28] 0,494	0,03 [-0,02; 0,07] 0,311
mittelschwer	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,03 [0,01; 82,50] 1,000	1,03 [0,07; 15,83] 1,000	0,00 [-0,07; 0,07] 0,986
SEC hoch vs. ETA				1,03 [<0,01; 39,98] 1,000	0,34 [0,01; 8,14] 1,000	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,311
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Arzneimittelspezi- fischer Antikörper nachweisbar (PT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Hepatitis-Virus- infektionen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Entzündliche Darmerkrankungen (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
MACE (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Impfkomplikationen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

ETA: Etanercept; HLT: High Level Term [*Begriff hoher Ebene*]; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event [*Schwere kardiale Komplikation*]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [*Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung*]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MEdDRA Query; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [*Vorzugsbenennung*]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [*Systemorganklasse*]; SMQ: Standard MedDRAQuery.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S1.6.

Inzidenz von UE und SUE nach SOC und PT nach Schweregrad

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	40	40	41			
UE	34 (85,0)	34 (85,0)	34 (82,9)			
SEC niedrig vs. ETA				1,16 [0,30; 4,67] 1,000	1,03 [0,85; 1,24] 1,000	0,02 [-0,14; 0,18] 0,799
SEC hoch vs. ETA				1,16 [0,30; 4,67] 1,000	1,03 [0,85; 1,24] 1,000	0,02 [-0,14; 0,18] 0,799
Leicht, n (%)	33 (82,5)	32 (80,0)	32 (78,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,32 [0,38; 4,72] 0,824	1,06 [0,85; 1,31] 0,781	0,04 [-0,13; 0,22] 0,614
SEC hoch vs. ETA				1,12 [0,34; 3,82]	1,03 [0,82; 1,28]	0,02 [-0,16; 0,20]

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
				1,000	1,000	0,829
Mittelschwer, n (%)	15 (37,5)	16 (40,0)	19 (46,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,70 [0,26; 1,84] 0,562	0,81 [0,48; 1,36] 0,502	-0,09 [-0,30; 0,13] 0,418
SEC hoch vs. ETA				0,77 [0,29; 2,04] 0,725	0,86 [0,52; 1,43] 0,656	-0,06 [-0,28; 0,15] 0,564
Schwer, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)	4 (9,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,24 [< 0,01; 2,58] 0,375	0,26 [0,03; 2,19] 0,359	-0,07 [-0,18; 0,03] 0,167
SEC hoch vs. ETA				0,75 [0,10; 4,79] 1,000	0,77 [0,18; 3,22] 1,000	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,717
SOC/PT, n (%)	Es gab in der Auswertung nach SOC/PT keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]; UE: Unerwünschte Ereignisse.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S1.2.						

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt *SUE nach SOC und PT nach Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	40	40	41			
SUE	3 (7,5)	4 (10,0)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,59 [0,08; 3,28] 0,740	0,62 [0,16; 2,40] 0,712	-0,05 [-0,18; 0,08] 0,476
SEC hoch vs. ETA				0,80 [0,15; 4,07] 1,000	0,82 [0,24; 2,84] 1,000	-0,02 [-0,16; 0,11] 0,753
Leicht, n (%)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,03 [0,03; > 999,99] 0,988	3,07 [0,13; 73,28] 0,494	0,03 [-0,02; 0,07] 0,311
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Mittelschwer, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	3 (7,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,33 [< 0,01; 4,30] 0,634	0,34 [0,04; 3,15] 0,616	-0,05 [-0,14; 0,05] 0,311
SEC hoch vs. ETA				0,33 [< 0,01; 4,30] 0,634	0,34 [0,04; 3,15] 0,616	-0,05 [-0,14; 0,05] 0,311
Schwer, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)	3 (7,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,33 [< 0,01; 4,30] 0,634	0,34 [0,04; 3,15] 0,616	-0,05 [-0,14; 0,05] 0,311
SEC hoch vs. ETA				1,03 [0,13; 8,17] 1,000	1,03 [0,22; 4,78] 1,000	0,00 [-0,11; 0,12] 0,975
SOC/PT, n (%)	Es gab in der Auswertung nach SOC/PT keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S1.3.						

Die Auswertungen der *Gesamtraten der UE* sowie der *UE von besonderem Interesse* zeigten in der Hauptanalyse im Relativen Risiko keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen

den Behandlungsgruppen. Auch die Auswertungen der *UE* und *SUE* nach *Schweregrad* und *SOC/PT* ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede im Relativen Risiko.

Sensitivitätsanalyse A

Inzidenz von UE insgesamt sowie ohne krankheitsspezifische UE

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt *UE-Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE-Gesamtraten						
N'	56	58	41			
UE, n (%)	46 (82,1)	47 (81,0)	34 (82,9)			
SEC niedrig vs. ETA				0,95 [0,28; 3,09] 1,000	0,99 [0,82; 1,19] 1,000	-0,01 [-0,16; 0,14] 0,920
SEC hoch vs. ETA				0,88 [0,26; 2,79] 1,000	0,98 [0,81; 1,18] 1,000	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,809
UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	46 (82,1)	46 (79,3)	34 (82,9)			
SEC niedrig vs. ETA				0,95 [0,28; 3,09] 1,000	0,99 [0,82; 1,19] 1,000	-0,01 [-0,16; 0,14] 0,920
SEC hoch vs. ETA				0,79 [0,24; 2,46] 0,856	0,96 [0,79; 1,16] 0,797	-0,04 [-0,19; 0,12] 0,648
SUE, n (%)	5 (8,9)	5 (8,6)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,71 [0,15; 3,32] 0,844	0,73 [0,23; 2,36] 0,739	-0,03 [-0,16; 0,09] 0,608
SEC hoch vs. ETA				0,68 [0,15; 3,20] 0,798	0,71 [0,22; 2,29] 0,737	-0,04 [-0,16; 0,09] 0,571
SUE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	5 (8,9)	5 (8,6)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,71 [0,15; 3,32] 0,844	0,73 [0,23; 2,36] 0,739	-0,03 [-0,16; 0,09] 0,608

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,68 [0,15; 3,20] 0,798	0,71 [0,22; 2,29] 0,737	-0,04 [-0,16; 0,09] 0,571
Schwere UE, n (%)	3 (5,4)	5 (8,6)	4 (9,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,53 [0,07; 3,32] 0,659	0,55 [0,13; 2,32] 0,451	-0,04 [-0,15; 0,06] 0,426
SEC hoch vs. ETA				0,87 [0,17; 4,71] 1,000	0,88 [0,25; 3,09] 1,000	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,848
Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	3 (5,4)	5 (8,6)	4 (9,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,53 [0,07; 3,32] 0,659	0,55 [0,13; 2,32] 0,451	-0,04 [-0,15; 0,06] 0,426
SEC hoch vs. ETA				0,87 [0,17; 4,71] 1,000	0,88 [0,25; 3,09] 1,000	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,848
Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				0,71 [0,02; >9 99,99] 1,000	2,14 [0,09; 51,15] 1,000	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313
Behandlungsabbruch aufgrund von UE, n (%)	2 (3,6)	1 (1,7)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,48 [0,07; 89,56] 1,000	1,46 [0,14; 15,61] 1,000	0,01 [-0,06; 0,08] 0,743
SEC hoch vs. ETA				0,70 [< 0,01; 56,45] 1,000	0,71 [0,05; 10,98] 1,000	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,809

ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S1.1.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt *Studienabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)
N'	56	58	41
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Toxisches Schocksyndrom, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, SEC: Secukinumab; UE: Unerwünschtes Ereignis.			
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S1.4.			

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt *Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)
N'	56	58	41
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Toxisches Schocksyndrom, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Untersuchungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Leberenzym erhöht, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reaktive Arthritis, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gestörtes Benehmen, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endogene Depression, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychische Störung, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suizidgedanken, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, SEC: Secukinumab; UE: Unerwünschtes Ereignis.			
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S1.5.			

Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUETabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	56	58	41			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	40 (71,4)	39 (67,2)	27 (65,9)			
SEC niedrig vs. ETA				1,29 [0,49; 3,36] 0,713	1,08 [0,82; 1,43] 0,658	0,06 [-0,13; 0,24] 0,560
SEC hoch vs. ETA				1,06 [0,42; 2,69] 1,000	1,02 [0,77; 1,36] 1,000	0,01 [-0,17; 0,20] 0,885
leicht	35 (62,5)	37 (63,8)	25 (61,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,07 [0,43; 2,64] 1,000	1,03 [0,75; 1,41] 1,000	0,02 [-0,18; 0,21] 0,879
SEC hoch vs. ETA				1,13 [0,45; 2,78] 0,938	1,05 [0,77; 1,43] 0,834	0,03 [-0,17; 0,22] 0,776
mittelschwer	15 (26,8)	18 (31,0)	10 (24,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,13 [0,41; 3,23] 0,980	1,10 [0,55; 2,19] 0,819	0,02 [-0,15; 0,20] 0,789
SEC hoch vs. ETA				1,39 [0,52; 3,88] 0,623	1,27 [0,66; 2,47] 0,505	0,07 [-0,11; 0,24] 0,463
schwer	3 (5,4)	4 (6,9)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				2,25 [0,17; 121,78] 0,868	2,20 [0,24; 20,37] 0,636	0,03 [-0,05; 0,10] 0,449
SEC hoch vs. ETA				2,94 [0,28; 149,50] 0,615	2,83 [0,33; 24,39] 0,400	0,04 [-0,04; 0,13] 0,278
schwerwiegend	2 (3,6)	3 (5,2)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,79 [0,14; > 999,99] 0,662	3,68 [0,18; 74,75] 0,507	0,04 [-0,01; 0,08] 0,150

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				2,79 [0,29; > 999,99] 0,393	4,98 [0,26; 93,95] 0,265	0,05 [-0,01; 0,11] 0,075
Hypersensibilität (SMQ), n (%)	5 (8,9)	11 (19,0)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,71 [0,15; 3,32] 0,844	0,73 [0,23; 2,36] 0,739	-0,03 [-0,16; 0,09] 0,608
SEC hoch vs. ETA				1,68 [0,48; 6,72] 0,538	1,56 [0,58; 4,14] 0,419	0,07 [-0,07; 0,21] 0,351
leicht	5 (8,9)	7 (12,1)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,71 [0,15; 3,32] 0,844	0,73 [0,23; 2,36] 0,739	-0,03 [-0,16; 0,09] 0,608
SEC hoch vs. ETA				0,99 [0,25; 4,28] 1,000	0,99 [0,34; 2,90] 1,000	-0,00 [-0,13; 0,13] 0,985
mittelschwer	0 (0,0)	5 (8,6)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				5,05 [0,67; > 999,99] 0,128	7,83 [0,44; 137,82] 0,075	0,09 [0,01; 0,16] 0,019
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Neutropenie (NMQ), n (%)	2 (3,6)	1 (1,7)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,48 [0,07; 89,56] 1,000	1,46 [0,14; 15,61] 1,000	0,01 [-0,06; 0,08] 0,743
SEC hoch vs. ETA				0,70 [< 0,01; 56,45] 1,000	0,71 [0,05; 10,98] 1,000	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,809
leicht	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,73 [0,02; > 999,99] 1,000	2,21 [0,09; 52,93] 1,000	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,71 [0,02; > 999,99] 1,000	2,14 [0,09; 51,15] 1,000	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313
mittelschwer	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (2,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,73 [< 0,01; 58,50] 1,000	0,73 [0,05; 11,37] 1,000	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,827
SEC hoch vs. ETA				0,71 [< 0,01; 27,57] 0,828	0,24 [0,01; 5,68] 0,414	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,311
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Arzneimittelspezi- fischer Antikörper nachweisbar (PT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Hepatitis-Virus- infektionen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Entzündliche Darmerkrankungen (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MACE (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Impfkomplikationen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

ETA: Etanercept; HLT: High Level Term [*Begriff hoher Ebene*]; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event [*Schwere kardiale Komplikation*]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [*Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung*]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MedDRA Query; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [*Vorzugsbenennung*]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [*Systemorganklasse*]; SMQ: Standard MedDRAQuery.

Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S1.6.

Inzidenz von UE und SUE nach SOC und PT nach Schweregrad

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	56	58	41			
UE	46 (82,1)	47 (81,0)	34 (82,9)			
SEC niedrig vs. ETA				0,95 [0,28; 3,09] 1,000	0,99 [0,82; 1,19] 1,000	-0,01 [-0,16; 0,14] 0,920

Behandlungsgruppen				Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,88 [0,26; 2,79] 1,000	0,98 [0,81; 1,18] 1,000	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,809
Leicht, n (%)	42 (75,0)	44 (75,9)	32 (78,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,85 [0,28; 2,41] 0,920	0,96 [0,77; 1,20] 0,812	-0,03 [-0,20; 0,14] 0,725
SEC hoch vs. ETA				0,89 [0,30; 2,52] 0,996	0,97 [0,78; 1,21] 1,000	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,798
Mittelschwer, n (%)	22 (39,3)	24 (41,4)	19 (46,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,75 [0,31; 1,83] 0,626	0,85 [0,53; 1,35] 0,536	-0,07 [-0,27; 0,13] 0,487
SEC hoch vs. ETA				0,82 [0,34; 1,98] 0,775	0,89 [0,57; 1,40] 0,683	-0,05 [-0,25; 0,15] 0,624
Schwer, n (%)	3 (5,4)	5 (8,6)	4 (9,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,53 [0,07; 3,32] 0,659	0,55 [0,13; 2,32] 0,451	-0,04 [-0,15; 0,06] 0,426
SEC hoch vs. ETA				0,87 [0,17; 4,71] 1,000	0,88 [0,25; 3,09] 1,000	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,848
SOC/PT, n (%)	Es gab in der Auswertung nach SOC/PT keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [Vorzugsbenennung]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [Systemorganklasse]; UE: Unerwünschte Ereignisse.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S1.2.						

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt *SUE nach SOC und PT nach Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	56	58	41			
SUE	5 (8,9)	5 (8,6)	5 (12,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,71 [0,15; 3,32] 0,844	0,73 [0,23; 2,36] 0,739	-0,03 [-0,16; 0,09] 0,608
SEC hoch vs. ETA				0,68 [0,15; 3,20] 0,798	0,71 [0,22; 2,29] 0,737	-0,04 [-0,16; 0,09] 0,571
Leicht, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,73 [0,02; > 999,99] 1,000	2,21 [0,09; 52,93] 1,000	0,02 [-0,02; 0,05] 0,313
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Mittelschwer, n (%)	3 (5,4)	1 (1,7)	3 (7,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,72 [0,09; 5,67] 1,000	0,73 [0,16; 3,45] 0,695	-0,02 [-0,12; 0,08] 0,698
SEC hoch vs. ETA				0,23 [< 0,01; 2,93] 0,382	0,24 [0,03; 2,19] 0,304	-0,06 [-0,14; 0,03] 0,205
Schwer, n (%)	1 (1,8)	4 (6,9)	3 (7,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,23 [< 0,01; 3,04] 0,403	0,24 [0,03; 2,26] 0,308	-0,06 [-0,14; 0,03] 0,212
SEC hoch vs. ETA				0,94 [0,15; 6,78] 1,000	0,94 [0,22; 3,99] 1,000	-0,00 [-0,11; 0,10] 0,936
SOC/PT, n (%)	Es gab in der Auswertung nach SOC/PT keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S1.3.						

Die Auswertungen der *Gesamtraten der UE* sowie der *UE von besonderem Interesse* zeigten in der Sensitivitätsanalyse A im Relativen Risiko keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Auswertungen der *UE und SUE nach Schweregrad und SOC/PT* ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede im Relativen Risiko.

Sensitivitätsanalyse B

Inzidenz von UE insgesamt sowie ohne krankheitsspezifische UE

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt *UE-Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE-Gesamtraten						
N'	39	42	26			
UE, n (%)	32 (82,1)	33 (78,6)	24 (92,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,39 [0,04; 2,28] 0,426	0,89 [0,74; 1,07] 0,296	-0,10 [-0,26; 0,06] 0,204
SEC hoch vs. ETA				0,31 [0,03; 1,70] 0,245	0,85 [0,70; 1,03] 0,184	-0,14 [-0,30; 0,02] 0,094
UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	32 (82,1)	32 (76,2)	24 (92,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,39 [0,04; 2,28] 0,426	0,89 [0,74; 1,07] 0,296	-0,10 [-0,26; 0,06] 0,204
SEC hoch vs. ETA				0,27 [0,03; 1,45] 0,165	0,83 [0,67; 1,01] 0,112	-0,16 [-0,33; 0,00] 0,055
SUE, n (%)	3 (7,7)	4 (9,5)	5 (19,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,36 [0,05; 2,04] 0,317	0,40 [0,10; 1,53] 0,250	-0,12 [-0,29; 0,06] 0,191
SEC hoch vs. ETA				0,45 [0,08; 2,33] 0,432	0,50 [0,15; 1,68] 0,287	-0,10 [-0,27; 0,08] 0,279
SUE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	3 (7,7)	4 (9,5)	5 (19,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,36 [0,05; 2,04] 0,317	0,40 [0,10; 1,53] 0,250	-0,12 [-0,29; 0,06] 0,191

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,45 [0,08; 2,33] 0,432	0,50 [0,15; 1,68] 0,287	-0,10 [-0,27; 0,08] 0,279
Schwere UE, n (%)	3 (7,7)	3 (7,1)	4 (15,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,46 [0,06; 3,03] 0,560	0,50 [0,12; 2,05] 0,424	-0,08 [-0,24; 0,09] 0,352
SEC hoch vs. ETA				0,43 [0,06; 2,79] 0,492	0,46 [0,11; 1,91] 0,415	-0,08 [-0,24; 0,08] 0,310
Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	3 (7,7)	3 (7,1)	4 (15,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,46 [0,06; 3,03] 0,560	0,50 [0,12; 2,05] 0,424	-0,08 [-0,24; 0,09] 0,352
SEC hoch vs. ETA				0,43 [0,06; 2,79] 0,492	0,46 [0,11; 1,91] 0,415	-0,08 [-0,24; 0,08] 0,310
Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Behandlungsabbruch aufgrund von UE, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,66 [<0,01; 53,69] 1,000	0,67 [0,04; 10,19] 1,000	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,778
SEC hoch vs. ETA				0,62 [<0,01; 24,14] 0,765	0,21 [0,01; 4,95] 0,382	-0,04 [-0,11; 0,04] 0,308

ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S1.1.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt *Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)
N'	39	42	26
Untersuchungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Leberenzym erhöht, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gestörtes Benehmen, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endogene Depression, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychische Störung, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suizidgedanken, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung, SEC: Secukinumab; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S1.5.

Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUETabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	39	42	26			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	27 (69,2)	28 (66,7)	19 (73,1)			
SEC niedrig vs. ETA				0,83 [0,23; 2,81] 0,962	0,95 [0,69; 1,30] 0,787	-0,04 [-0,26; 0,19] 0,736
SEC hoch vs. ETA				0,74 [0,21; 2,42] 0,781	0,91 [0,66; 1,25] 0,788	-0,06 [-0,29; 0,16] 0,572
leicht	23 (59,0)	26 (61,9)	17 (65,4)			

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC niedrig vs. ETA				0,76 [0,24; 2,38] 0,798	0,90 [0,61; 1,32] 0,795	-0,06 [-0,30; 0,18] 0,600
SEC hoch vs. ETA				0,86 [0,27; 2,66] 0,980	0,95 [0,66; 1,37] 0,802	-0,03 [-0,27; 0,20] 0,771
mittelschwer	12 (30,8)	14 (33,3)	8 (30,8)			
SEC niedrig vs. ETA				1,00 [0,30; 3,43] 1,000	1,00 [0,48; 2,11] 1,000	0,00 [-0,23; 0,23] 1,000
SEC hoch vs. ETA				1,12 [0,35; 3,76] 1,000	1,08 [0,53; 2,22] 1,000	0,03 [-0,20; 0,25] 0,825
schwer	3 (7,7)	3 (7,1)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				2,06 [0,16; 113,67] 0,945	2,00 [0,22; 18,20] 0,644	0,04 [-0,07; 0,15] 0,499
SEC hoch vs. ETA				1,91 [0,14; 104,93] 1,000	1,86 [0,20; 16,92] 1,000	0,03 [-0,07; 0,14] 0,547
schwerwiegend	1 (2,6)	2 (4,8)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,67 [0,02; >999,99] 1,000	2,03 [0,09; 47,88] 1,000	0,03 [-0,02; 0,08] 0,311
SEC hoch vs. ETA				1,52 [0,12; >999,99] 0,756	3,14 [0,16; 62,94] 0,521	0,05 [-0,02; 0,11] 0,147
Hypersensibilität (SMQ), n (%)	5 (12,8)	8 (19,0)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				1,13 [0,20; 7,96] 1,000	1,11 [0,29; 4,25] 1,000	0,01 [-0,15; 0,17] 0,876
SEC hoch vs. ETA				1,79 [0,38; 11,57] 0,645	1,65 [0,48; 5,67] 0,512	0,08 [-0,10; 0,25] 0,389
leicht	5 (12,8)	4 (9,5)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				1,13 [0,20; 7,96] 1,000	1,11 [0,29; 4,25] 1,000	0,01 [-0,15; 0,17] 0,876
SEC hoch vs. ETA				0,81 [0,12; 6,03] 1,000	0,83 [0,20; 3,40] 1,000	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,794

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
mittelschwer	0 (0,0)	4 (9,5)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				3,47 [0,42; > 999,99] 0,275	5,65 [0,32; 100,86] 0,290	0,10 [0,01; 0,18] 0,035
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Neutropenie (NMQ), n (%)	2 (5,1)	1 (2,4)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				1,35 [0,07; 82,87] 1,000	1,33 [0,13; 13,96] 1,000	0,01 [-0,09; 0,11] 0,804
SEC hoch vs. ETA				0,61 [< 0,01; 49,76] 1,000	0,62 [0,04; 9,48] 1,000	-0,01 [-0,10; 0,07] 0,742
leicht	1 (2,6)	1 (2,4)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,67 [0,02; > 999,99] 1,000	2,03 [0,09; 47,88] 1,000	0,03 [-0,02; 0,08] 0,311
SEC hoch vs. ETA				0,62 [0,02; > 999,99] 1,000	1,88 [0,08; 44,59] 1,000	0,02 [-0,02; 0,07] 0,311
mittelschwer	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,66 [< 0,01; 53,69] 1,000	0,67 [0,04; 10,19] 1,000	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,778
SEC hoch vs. ETA				0,62 [< 0,01; 24,14] 0,765	0,21 [0,01; 4,95] 0,382	-0,04 [-0,11; 0,04] 0,308
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Arzneimittelspezi- fischer Antikörper nachweisbar (PT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Hepatitis-Virus- infektionen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Entzündliche Darmerkrankungen (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
MACE (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Impfkomplikationen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

Behandlungsgruppe			Vergleich		
SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ETA: Etanercept; HLT: High Level Term [<i>Begriff hoher Ebene</i>]; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event [<i>Schwere kardiale Komplikation</i>]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MedDRA Query; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]; SMQ: Standard MedDRAQuery.					
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S1.6.					

Inzidenz von UE und SUE nach SOC und PT nach Schweregrad

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

Behandlungsgruppen			Vergleich		
SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	39	42	26		
UE	32 (82,1)	33 (78,6)	24 (92,3)		
SEC niedrig vs. ETA			0,39 [0,04; 2,28] 0,426	0,89 [0,74; 1,07] 0,296	-0,10 [-0,26; 0,06] 0,204
SEC hoch vs. ETA			0,31 [0,03; 1,70] 0,245	0,85 [0,70; 1,03] 0,184	-0,14 [-0,30; 0,02] 0,094
Leicht, n (%)	29 (74,4)	31 (73,8)	22 (84,6)		
SEC niedrig vs. ETA			0,53 [0,11; 2,16] 0,504	0,88 [0,69; 1,12] 0,373	-0,10 [-0,30; 0,09] 0,303
SEC hoch vs. ETA			0,52 [0,11; 2,05] 0,462	0,87 [0,68; 1,11] 0,375	-0,11 [-0,30; 0,08] 0,270
Mittelschwer, n (%)	16 (41,0)	17 (40,5)	16 (61,5)		
SEC niedrig vs. ETA			0,44 [0,14; 1,34] 0,171	0,67 [0,41; 1,08] 0,132	-0,21 [-0,45; 0,04] 0,097
SEC hoch vs. ETA			0,43 [0,14; 1,29] 0,150	0,66 [0,41; 1,06] 0,134	-0,21 [-0,45; 0,03] 0,084
Schwer, n (%)	3 (7,7)	3 (7,1)	4 (15,4)		
SEC niedrig vs. ETA			0,46 [0,06; 3,03]	0,50 [0,12; 2,05]	-0,08 [-0,24; 0,09]

Behandlungsgruppen			Vergleich		
SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
			0,560	0,424	0,352
SEC hoch vs. ETA			0,43 [0,06; 2,79]	0,46 [0,11; 1,91]	-0,08 [-0,24; 0,08]
SOC/PT, n (%)			0,492	0,415	0,310
Es gab in der Auswertung nach SOC/PT keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]; UE: Unerwünschte Ereignisse.					
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S1.2.					

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt *SUE nach SOC und PT nach Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

Behandlungsgruppen			Vergleich		
SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	39	42	26		
SUE					
SEC niedrig vs. ETA			0,36 [0,05; 2,04]	0,40 [0,10; 1,53]	-0,12 [-0,29; 0,06]
SEC hoch vs. ETA			0,317	0,250	0,191
Leicht, n (%)			0,45 [0,08; 2,33]	0,50 [0,15; 1,68]	-0,10 [-0,27; 0,08]
SEC niedrig vs. ETA			0,432	0,287	0,279
SEC hoch vs. ETA			n. b.	n. b.	n. b.
Mittelschwer, n (%)			0,67 [0,02; > 999,99]	2,03 [0,09; 47,88]	0,03 [-0,02; 0,08]
SEC niedrig vs. ETA			1,000	1,000	0,311
SEC hoch vs. ETA			n. b.	n. b.	n. b.
Mittelschwer, n (%)			0,21 [< 0,01; 2,75]	0,22 [0,02; 2,02]	-0,09 [-0,22; 0,04]
SEC niedrig vs. ETA			0,344	0,293	0,184
SEC hoch vs. ETA			0,19 [< 0,01; 2,54]	0,21 [0,02; 1,88]	-0,09 [-0,22; 0,04]
			0,305	0,152	0,171

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schwer, n (%)	1 (2,6)	3 (7,1)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,21 [< 0,01; 2,75] 0,344	0,22 [0,02; 2,02] 0,293	-0,09 [-0,22; 0,04] 0,184
SEC hoch vs. ETA				0,59 [0,07; 4,81] 0,835	0,62 [0,13; 2,84] 0,668	-0,04 [-0,19; 0,10] 0,554
SOC/PT, n (%)	Es gab in der Auswertung nach SOC/PT keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [Vorzugsbenennung]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [Systemorganklasse]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S1.3.						

Die Auswertungen der *Gesamtraten der UE* sowie der *UE von besonderem Interesse* zeigten in der Sensitivitätsanalyse B im Relativen Risiko keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Auswertungen der *UE und SUE nach Schweregrad und SOC/PT* ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Sensitivitätsanalyse C

Inzidenz von UE insgesamt sowie ohne krankheitsspezifische UE

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt *UE-Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE						
N'	31	28	26			
UE, n (%)	25 (80,6)	24 (85,7)	24 (92,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,35 [0,03; 2,23] 0,382	0,87 [0,71; 1,07] 0,269	-0,12 [-0,29; 0,06] 0,186
SEC hoch vs. ETA				0,51 [0,04; 3,92] 0,742	0,93 [0,77; 1,12] 0,670	-0,07 [-0,23; 0,10] 0,434

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	25 (80,6)	24 (85,7)	24 (92,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,35 [0,03; 2,23] 0,382	0,87 [0,71; 1,07] 0,269	-0,12 [-0,29; 0,06] 0,186
SEC hoch vs. ETA				0,51 [0,04; 3,92] 0,742	0,93 [0,77; 1,12] 0,670	-0,07 [-0,23; 0,10] 0,434
SUE, n (%)	3 (9,7)	3 (10,7)	5 (19,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,46 [0,06; 2,65] 0,514	0,50 [0,13; 1,91] 0,448	-0,10 [-0,28; 0,09] 0,308
SEC hoch vs. ETA				0,51 [0,07; 2,98] 0,620	0,56 [0,15; 2,10] 0,460	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,379
SUE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	3 (9,7)	3 (10,7)	5 (19,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,46 [0,06; 2,65] 0,514	0,50 [0,13; 1,91] 0,448	-0,10 [-0,28; 0,09] 0,308
SEC hoch vs. ETA				0,51 [0,07; 2,98] 0,620	0,56 [0,15; 2,10] 0,460	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,379
Schwere UE, n (%)	1 (3,2)	2 (7,1)	4 (15,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,19 [< 0,01; 2,08] 0,253	0,21 [0,02; 1,76] 0,167	-0,12 [-0,27; 0,03] 0,117
SEC hoch vs. ETA				0,43 [0,04; 3,33] 0,598	0,46 [0,09; 2,33] 0,413	-0,08 [-0,25; 0,09] 0,337
Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse, n (%)	1 (3,2)	2 (7,1)	4 (15,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,19 [< 0,01; 2,08] 0,253	0,21 [0,02; 1,76] 0,167	-0,12 [-0,27; 0,03] 0,117
SEC hoch vs. ETA				0,43 [0,04; 3,33] 0,598	0,46 [0,09; 2,33] 0,413	-0,08 [-0,25; 0,09] 0,337

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Behandlungsabbruch aufgrund von UE, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [0,01; 68,00] 1,000	0,84 [0,06; 12,76] 1,000	-0,01 [-0,10; 0,09] 0,900
SEC hoch vs. ETA				0,93 [< 0,01; 36,21] 0,963	0,31 [0,01; 7,30] 0,481	-0,04 [-0,11; 0,04] 0,308
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.						
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle S.1.1.						

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt *Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)

	Behandlungsgruppen		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)
N'	31	28	26
Untersuchungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Leberenzym erhöht, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gestörtes Benehmen, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endogene Depression, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychische Störung, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suizidgedanken, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SEC: Secukinumab; UE: Unerwünschtes Ereignis.			
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle S1.5.			

Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUETabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse nach Schweregrad / Einstufung als SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	31	28	26			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	21 (67,7)	21 (75,0)	19 (73,1)			
SEC niedrig vs. ETA				0,78 [0,21; 2,80] 0,886	0,93 [0,66; 1,30] 0,774	-0,05 [-0,29; 0,18] 0,659
SEC hoch vs. ETA				1,10 [0,27; 4,46] 1,000	1,03 [0,75; 1,41] 1,000	0,02 [-0,21; 0,25] 0,872
leicht	19 (61,3)	20 (71,4)	17 (65,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [0,25; 2,82] 0,967	0,94 [0,63; 1,39] 0,789	-0,04 [-0,29; 0,21] 0,749
SEC hoch vs. ETA				1,32 [0,36; 4,91] 0,853	1,09 [0,76; 1,57] 0,771	0,06 [-0,19; 0,31] 0,633
mittelschwer	8 (25,8)	9 (32,1)	8 (30,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,79 [0,21; 2,93] 0,902	0,84 [0,37; 1,92] 0,771	-0,05 [-0,28; 0,19] 0,679
SEC hoch vs. ETA				1,06 [0,29; 3,96] 1,000	1,04 [0,47; 2,30] 1,000	0,01 [-0,23; 0,26] 0,913
schwer	1 (3,2)	2 (7,1)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [0,01; 68,00] 1,000	0,84 [0,06; 12,76] 1,000	-0,01 [-0,10; 0,09] 0,900
SEC hoch vs. ETA				1,90 [0,09; 117,92] 1,000	1,86 [0,18; 19,29] 1,000	0,03 [-0,09; 0,15] 0,592
schwerwiegend	1 (3,2)	1 (3,6)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [0,02; > 999,99] 1,000	2,53 [0,11; 59,63] 1,000	0,03 [-0,03; 0,09] 0,309

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,93 [0,02; > 999,99] 1,000	2,79 [0,12; 65,67] 1,000	0,04 [-0,03; 0,10] 0,309
Hypersensibilität (SMQ), n (%)	3 (9,7)	7 (25,0)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,82 [0,10; 6,76] 1,000	0,84 [0,18; 3,81] 1,000	-0,02 [-0,18; 0,14] 0,821
SEC hoch vs. ETA				2,51 [0,49; 17,02] 0,358	2,17 [0,63; 7,51] 0,298	0,13 [-0,07; 0,34] 0,192
leicht	3 (9,7)	4 (14,3)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,82 [0,10; 6,76] 1,000	0,84 [0,18; 3,81] 1,000	-0,02 [-0,18; 0,14] 0,821
SEC hoch vs. ETA				1,27 [0,19; 9,65] 1,000	1,24 [0,31; 5,01] 1,000	0,03 [-0,15; 0,21] 0,763
mittelschwer	0 (0,0)	3 (10,7)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				3,79 [0,39; > 999,99] 0,264	6,52 [0,35; 120,42] 0,237	0,11 [-0,01; 0,22] 0,067
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Neutropenie (NMQ), n (%)	2 (6,5)	1 (3,6)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				1,71 [0,08; 105,73] 1,000	1,68 [0,16; 17,47] 1,000	0,03 [-0,09; 0,14] 0,654
SEC hoch vs. ETA				0,93 [0,01; 75,55] 1,000	0,93 [0,06; 14,10] 1,000	-0,00 [-0,10; 0,10] 0,957
leicht	1 (3,2)	1 (3,6)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [0,02; > 999,99] 1,000	2,53 [0,11; 59,63] 1,000	0,03 [-0,03; 0,09] 0,309

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,93 [0,02; > 999,99] 1,000	2,79 [0,12; 65,67] 1,000	0,04 [-0,03; 0,10] 0,309
mittelschwer	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [0,01; 68,00] 1,000	0,84 [0,06; 12,76] 1,000	-0,01 [-0,10; 0,09] 0,900
SEC hoch vs. ETA				0,93 [< 0,01; 36,21] 0,963	0,31 [0,01; 7,30] 0,481	-0,04 [-0,11; 0,04] 0,308
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Arzneimittelspezi- fischer Antikörper nachweisbar (PT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Hepatitis-Virus- infektionen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Entzündliche Darmerkrankungen (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MACE (NMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Maligne oder unspezifizierte Tumoren (SMQ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

	Behandlungsgruppe			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Impfkomplikationen (HLT), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
leicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.

ETA: Etanercept; HLT: High Level Term [*Begriff hoher Ebene*]; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event [*Schwere kardiale Komplikation*]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [*Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung*]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MEDDRA Query; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [*Vorzugsbenennung*]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SMQ: Standard MedDRAQuery.

Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle S.1.6.

Inzidenz von UE und SUE nach SOC und PT nach Schweregrad

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt *UE nach SOC und PT nach Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	31	28	26			
UE	25 (80,6)	24 (85,7)	24 (92,3)			
SEC niedrig vs. ETA				0,35 [0,03; 2,23] 0,382	0,87 [0,71; 1,07] 0,269	-0,12 [-0,29; 0,06] 0,186

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,51 [0,04; 3,92] 0,742	0,93 [0,77; 1,12] 0,670	-0,07 [-0,23; 0,10] 0,434
Leicht, n (%)	24 (77,4)	23 (82,1)	22 (84,6)			
SEC niedrig vs. ETA				0,63 [0,12; 2,88] 0,733	0,91 [0,71; 1,18] 0,738	-0,07 [-0,27; 0,13] 0,486
SEC hoch vs. ETA				0,84 [0,15; 4,48] 1,000	0,97 [0,77; 1,23] 1,000	-0,02 [-0,22; 0,17] 0,807
Mittelschwer, n (%)	12 (38,7)	11 (39,3)	16 (61,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,40 [0,12; 1,30] 0,146	0,63 [0,37; 1,08] 0,113	-0,23 [-0,48; 0,03] 0,078
SEC hoch vs. ETA				0,41 [0,12; 1,37] 0,173	0,64 [0,37; 1,11] 0,173	-0,22 [-0,48; 0,04] 0,094
Schwer, n (%)	1 (3,2)	2 (7,1)	4 (15,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,19 [< 0,01; 2,08] 0,253	0,21 [0,02; 1,76] 0,167	-0,12 [-0,27; 0,03] 0,117
SEC hoch vs. ETA				0,43 [0,04; 3,33] 0,598	0,46 [0,09; 2,33] 0,413	-0,08 [-0,25; 0,09] 0,337
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	0 (0,0)	2 (7,1)	4 (15,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,14 [< 0,01; 1,20] 0,076	0,09 [0,01; 1,66] 0,038	-0,15 [-0,29; -0,02] 0,030
SEC hoch vs. ETA				0,43 [0,04; 3,33] 0,598	0,46 [0,09; 2,33] 0,413	-0,08 [-0,25; 0,09] 0,337
Leicht, n (%)	0 (0,0)	1 (3,6)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,20 [< 0,01; 1,97] 0,178	0,12 [0,01; 2,23] 0,089	-0,12 [-0,24; 0,01] 0,066
SEC hoch vs. ETA				0,29 [< 0,01; 3,90] 0,555	0,31 [0,03; 2,79] 0,342	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,267

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Mittelschwer, n (%)	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [< 0,01; 32,71] 0,912	0,28 [0,01; 6,63] 0,456	-0,04 [-0,11; 0,04] 0,308
SEC hoch vs. ETA				0,93 [0,01; 75,55] 1,000	0,93 [0,06; 14,10] 1,000	-0,00 [-0,10; 0,10] 0,957
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. B.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [Vorzugsbenennung]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [Systemorganklasse]; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle S1.2.						

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt *SUE nach SOC und PT nach Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse C)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
N'	31	28	26			
SUE	3 (9,7)	3 (10,7)	5 (19,2)			
SEC niedrig vs. ETA				0,46 [0,06; 2,65] 0,514	0,50 [0,13; 1,91] 0,448	-0,10 [-0,28; 0,09] 0,308
SEC hoch vs. ETA				0,51 [0,07; 2,98] 0,620	0,56 [0,15; 2,10] 0,460	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,379
Leicht, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,84 [0,02; > 999,99] 1,000	2,53 [0,11; 59,63] 1,000	0,03 [-0,03; 0,09] 0,309
SEC hoch vs. ETA				n. b.	n. b.	n. b.
Mittelschwer, n (%)	1 (3,2)	1 (3,6)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,26 [< 0,01; 3,50] 0,484	0,28 [0,03; 2,53] 0,322	-0,08 [-0,22; 0,05] 0,237

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,29 [< 0,01; 3,90] 0,555	0,31 [0,03; 2,79] 0,342	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,267
Schwer, n (%)	1 (3,2)	2 (7,1)	3 (11,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,26 [< 0,01; 3,50] 0,484	0,28 [0,03; 2,53] 0,322	-0,08 [-0,22; 0,05] 0,237
SEC hoch vs. ETA				0,60 [0,05; 5,68] 0,928	0,62 [0,11; 3,41] 0,663	-0,04 [-0,20; 0,11] 0,580
SOC/PT, n (%)	Es gab in der Auswertung nach SOC/PT keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede					
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA [Vorzugsbenennung]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [Systemorganklasse]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.						
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle S1.3.						

Die Auswertungen der *Gesamtraten der UE* sowie der *UE von besonderem Interesse* zeigten in der Sensitivitätsanalyse C im Relativen Risiko keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Auswertungen der *UE und SUE nach Schweregrad und SOC/PT* ergaben einen signifikanten Gruppenunterschiede im Relativen Risiko in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zwischen Secukinumab in der niedrigen Dosierung und Etanercept. Die Häufigkeit von Ereignissen in dieser SOC war unter Secukinumab niedriger.

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 Studie CAIN457A2310 keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen keine anderen 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.

4.3.1.3.7 Entwicklungsstatus – RCT

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung des Endpunkts *Entwicklungsstatus*

Studie	Operationalisierung
CAIN457 A2310	<p>Der Entwicklungsstatus wurde anhand des Tanner-Scores ausgewertet. Der Tanner-Score ist Standard in der klinischen Bewertung der pubertären Entwicklung und unterscheidet fünf Stadien: als präpubertär gelten alle Kinder mit einem Tanner-Score von 1, als pubertär gelten Jugendliche ab einem Tanner-Score von 2.</p> <p>Die Erhebung des Tanner-Scores erfolgte zu Woche 0 und Woche 52.</p> <p>Im Dossier berichtet wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> die Inzidenz eines Tanner-Scores von ≥ 2 zu Woche 0 und Woche 52 (binäre Analyse) mit den Risikoschätzern OR, RR und RD, jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten.

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 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Entwicklungsstatus* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAIN457A2310	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Entwicklungsstatus* als niedrig bewertet.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt *Entwicklungsstatus* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Pubertätsstatus zu Studienbeginn						
N'	40	40	40			
Tanner-Score ≥ 2 , n (%)	36 (90,0)	31 (77,5)	35 (87,5)			
SEC niedrig vs. ETA				1,28 [0,25; 7,02] 1,000	1,03 [0,88; 1,20] 1,000	0,03 [-0,11; 0,16] 0,723
SEC hoch vs. ETA				0,50 [0,12; 1,86] 0,378	0,89 [0,72; 1,09] 0,378	-0,10 [-0,27; 0,07] 0,235
Pubertätsstatus zu Woche 52						
N'	38	36	36			
Tanner-Score ≥ 2 , n (%)	35 (92,1)	30 (83,3)	34 (94,4)			
SEC niedrig vs. ETA				0,69 [0,05; 6,42] 1,000	0,98 [0,86; 1,10] 1,000	-0,02 [-0,14; 0,09] 0,687
SEC hoch vs. ETA				0,30 [0,03; 1,84] 0,260	0,88 [0,75; 1,04] 0,260	-0,11 [-0,25; 0,03] 0,128
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Tanner-Score ≥ 2 ; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S1.7.						

In der Auswertung des Entwicklungsstatus wurde in der Hauptanalyse zu beiden Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Sensitivitätsanalyse A

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt *Entwicklungsstatus* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Pubertätsstatus zu Studienbeginn						
N'	56	57	40			
Tanner-Score ≥ 2 , n (%)	51 (91,1)	42 (73,7)	35 (87,5)			
SEC niedrig vs. ETA				1,45 [0,31; 6,82] 0,811	1,04 [0,90; 1,20] 0,737	0,04 [-0,09; 0,16] 0,581
SEC hoch vs. ETA				0,40 [0,10; 1,32] 0,158	0,84 [0,69; 1,02] 0,128	-0,14 [-0,29; 0,02] 0,078
Pubertätsstatus zu Woche 52						
N'	54	53	36			
Tanner-Score ≥ 2 , n (%)	51 (94,4)	43 (81,1)	34 (94,4)			
SEC niedrig vs. ETA				1,00 [0,08; 9,21] 1,000	1,00 [0,90; 1,11] 1,000	0,00 [-0,10; 0,10] 1,000
SEC hoch vs. ETA				0,26 [0,03; 1,32] 0,129	0,86 [0,74; 1,00] 0,113	-0,13 [-0,26; -0,00] 0,043
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Tanner-Score ≥ 2 ; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S1.7.						

In der Auswertung des Entwicklungsstatus wurde in der Sensitivitätsanalyse A zu beiden Zeitpunkten im Relativen Risiko kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Sensitivitätsanalyse BTabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt *Entwicklungsstatus* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Pubertätsstatus zu Studienbeginn						
N'	39	42	26			
Tanner-Score ≥ 2 , n (%)	34 (87,2)	29 (69,0)	22 (84,6)			
SEC niedrig vs. ETA				1,23 [0,22; 6,44] 1,000	1,03 [0,84; 1,26] 1,000	0,03 [-0,15; 0,20] 0,773
SEC hoch vs. ETA				0,41 [0,09; 1,58] 0,247	0,82 [0,63; 1,06] 0,249	-0,16 [-0,35; 0,04] 0,121
Pubertätsstatus zu Woche 52						
N'	37	40	23			
Tanner-Score ≥ 2 , n (%)	34 (91,9)	30 (75,0)	21 (91,3)			
SEC niedrig vs. ETA				1,08 [0,08; 10,24] 1,000	1,01 [0,86; 1,18] 1,000	0,01 [-0,14; 0,15] 0,937
SEC hoch vs. ETA				0,29 [0,03; 1,58] 0,205	0,82 [0,66; 1,02] 0,183	-0,16 [-0,34; 0,01] 0,071
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Tanner-Score ≥ 2 ; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S1.7.						

In der Auswertung des Entwicklungsstatus wurde in der Sensitivitätsanalyse B zu beiden Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

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 Studie CAIN457A2310 keine weiteren RCTs für den Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1). Zudem liegen keine anderen 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.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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.

Tabelle 4 -119 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Gewicht	Krankheits- schwere	Region	Systemische Vorbe- handlung
Gesamtmortalität						
CAIN457A2310	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
BSA						
CAIN457A2310	●	○	●	○	○	●
PASI						
CAIN457A2310	●	○	●	○	○	●
IGA mod 2011						
CAIN457A2310	●	○	●	○	○	●
CDLQI						
CAIN457A2310	●	○	●	○	○	●
UE						
CAIN457A2310	●	○	●	○	○	●
Entwicklungsstatus						
CAIN457A2310	●	○	●	○	○	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte aus dem direkten Vergleich in den folgenden Subgruppen analysiert:

Präspezifizierte Subgruppen gemäß Studienbericht:

- Alter (< 12 Jahre; ≥ 12 Jahre)
- Gewicht (< 50 kg; ≥ 50 kg)
- Systemische Vorbehandlung (ja; nein).

Nachträglich definierte Subgruppen:

- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Krankheitsschwere (PASI ≤ Median; PASI > Median),
- Region (Europa; andere als Europa).

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.

Tabelle 4-120: Subgruppengrößen (Hauptanalyse)

Subgruppen	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
Subgruppe Alter, n (%)				
< 12 Jahre	8 (20,0)	9 (22,5)	10 (24,4)	27 (22,3)
≥ 12 Jahre	32 (80,0)	31 (77,5)	31 (75,6)	94 (77,7)
Subgruppe Geschlecht, n (%)				
Männlich	13 (32,5)	17 (42,5)	16 (39,0)	46 (38,0)
Weiblich	27 (67,5)	23 (57,5)	25 (61,0)	75 (62,0)
Subgruppe Krankheitsschwere, n (%)				
PASI ≤ Median ^a	20 (50,0)	20 (50,0)	22 (53,7)	62 (51,2)
PASI > Median ^a	20 (50,0)	20 (50,0)	19 (46,3)	59 (48,8)
Subgruppe Region^b, n (%)				
Afrika	1 (2,5)	1 (2,5)	4 (9,8)	6 (5,0)
Amerika	4 (10,0)	5 (12,5)	8 (19,5)	17 (14,0)
Asien	7 (17,5)	2 (5,0)	5 (12,2)	14 (11,6)
Europa	28 (70,0)	32 (80,0)	24 (58,5)	84 (69,4)
Subgruppe Region (zusammengefasst)^b, n (%)				
Europa	28 (70,0)	32 (80,0)	24 (58,5)	84 (69,4)
Andere als Europa	12 (30,0)	8 (20,0)	17 (41,5)	37 (30,6)
Subgruppe Gewicht^c, n (%)				
< 25 kg	2 (5,0)	3 (7,5)	4 (9,8)	9 (7,4)
≥ 25 – < 50 kg	17 (42,5)	15 (37,5)	16 (39,0)	48 (39,7)
≥ 50 kg	21 (52,5)	22 (55,0)	21 (51,2)	64 (52,9)
Subgruppe Gewicht(zusammengefasst)^c, n (%)				
< 50 kg	19 (47,5)	18 (45,0)	20 (48,8)	57 (47,1)
≥ 50 kg	21 (52,5)	22 (55,0)	21 (51,2)	64 (52,9)
Subgruppe Systemische Vorbehandlung, n (%)				
Nein	14 (35,0)	19 (47,5)	22 (53,7)	55 (45,5)
Ja	26 (65,0)	21 (52,5)	19 (46,3)	66 (54,5)

Behandlungsgruppen				
Subgruppen	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 121)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab.				
a: Der PASI-Median in der Gesamtpopulation lag bei 25,1.				
b: Die Regionen Afrika, Asien und Amerika wurden für die Subgruppenanalysen als „Andere als Europa“ zusammengefasst, da die Gruppen Afrika, Asien und Amerika weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
c: Die beiden unteren Gewichtsklassen wurden für die Subgruppenanalysen zusammengefasst, da diese Gruppen weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 1.6.				

Tabelle 4-121: Subgruppengrößen (Sensitivitätsanalyse A)

Behandlungsgruppen				
Subgruppen	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Subgruppe Alter, n (%)				
< 12 Jahre	13 (23,2)	12 (20,7)	10 (24,4)	35 (22,6)
≥ 12 Jahre	43 (76,8)	46 (79,3)	31 (75,6)	120 (77,4)
Subgruppe Geschlecht, n (%)				
Männlich	20 (35,7)	27 (46,6)	16 (39,0)	63 (40,6)
Weiblich	36 (64,3)	31 (53,4)	25 (61,0)	92 (59,4)
Subgruppe Krankheitsschwere, n (%)				
PASI ≤ Median ^a	27 (48,2)	29 (50,0)	22 (53,7)	78 (50,3)
PASI > Median ^a	29 (51,8)	29 (50,0)	19 (46,3)	77 (49,7)
Subgruppe Region^b, n (%)				
Afrika	3 (5,4)	3 (5,2)	4 (9,8)	10 (6,5)
Amerika	6 (10,7)	7 (12,1)	8 (19,5)	21 (13,5)
Asien	8 (14,3)	2 (3,4)	5 (12,2)	15 (9,7)
Europa	39 (69,6)	46 (79,3)	24 (58,5)	109 (70,3)
Subgruppe Region (zusammengefasst)^b, n (%)				
Europa	39 (69,6)	46 (79,3)	24 (58,5)	109 (70,3)
Andere als Europa	17 (30,4)	12 (20,7)	17 (41,5)	46 (29,7)
Subgruppe Gewicht^c, n (%)				
< 25 kg	4 (7,1)	4 (6,9)	4 (9,8)	12 (7,7)
≥ 25 – < 50 kg	24 (42,9)	22 (37,9)	16 (39,0)	62 (40,0)
≥ 50 kg	28 (50,0)	32 (55,2)	21 (51,2)	81 (52,3)

Behandlungsgruppen				
Subgruppen	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	Gesamt (N = 155)
Subgruppe Gewicht (zusammengefasst)^c, n (%)				
< 50 kg	28 (50,0)	26 (44,8)	20 (48,8)	74 (47,7)
≥ 50 kg	28 (50,0)	32 (55,2)	21 (51,2)	81 (52,3)
Subgruppe Systemische Vorbehandlung, n (%)				
Nein	23 (41,1)	26 (44,8)	22 (53,7)	71 (45,8)
Ja	33 (58,9)	32 (55,2)	19 (46,3)	84 (54,2)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab.				
a: Aus Konsistenzgründen wurde der Median der Gesamtpopulation angewendet. Der PASI-Median in der Gesamtpopulation lag bei 25,1.				
b: Die Regionen Afrika, Asien und Amerika wurden für die Subgruppenanalysen als „Andere als Europa“ zusammengefasst, da die Gruppen Afrika, Asien und Amerika weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
c: Die beiden unteren Gewichtsklassen wurden für die Subgruppenanalysen zusammengefasst, da diese in der Gesamtpopulation je Kategorie weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 1.6.				

Tabelle 4-122: Subgruppengrößen (Sensitivitätsanalyse B)

Behandlungsgruppen				
Subgruppen	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Subgruppe Alter, n (%)				
< 12 Jahre	9 (23,1)	9 (21,4)	6 (23,1)	24 (22,4)
≥ 12 Jahre	30 (76,9)	33 (78,6)	20 (76,9)	83 (77,6)
Subgruppe Geschlecht, n (%)				
Männlich	14 (35,9)	22 (52,4)	10 (38,5)	46 (43,0)
Weiblich	25 (64,1)	20 (47,6)	16 (61,5)	61 (57,0)
Subgruppe Krankheitsschwere, n (%)				
PASI ≤ Median ^a	20 (51,3)	19 (45,2)	13 (50,0)	52 (48,6)
PASI > Median ^a	19 (48,7)	23 (54,8)	13 (50,0)	55 (51,4)
Subgruppe Region^b, n (%)				
Afrika	2 (5,1)	2 (4,8)	3 (11,5)	7 (6,5)
Amerika	4 (10,3)	5 (11,9)	4 (15,4)	13 (12,1)
Asien	8 (20,5)	1 (2,4)	3 (11,5)	12 (11,2)
Europa	25 (64,1)	34 (81,0)	16 (61,5)	75 (70,1)

Behandlungsgruppen				
Subgruppen	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 107)
Subgruppe Region (zusammengefasst)^b, n (%)				
Europa	25 (64,1)	34 (81,0)	16 (61,5)	75 (70,1)
Andere als Europa	14 (35,9)	8 (19,0)	10 (38,5)	32 (29,9)
Subgruppe Gewicht^c, n (%)				
< 25 kg	2 (5,1)	3 (7,1)	3 (11,5)	8 (7,5)
≥ 25 – < 50 kg	17 (43,6)	16 (38,1)	8 (30,8)	41 (38,3)
≥ 50 kg	20 (51,3)	23 (54,8)	15 (57,7)	58 (54,2)
Subgruppe Gewicht(zusammengefasst)^c, n (%)				
< 50 kg	19 (48,7)	19 (45,2)	11 (42,3)	49 (45,8)
≥ 50 kg	20 (51,3)	23 (54,8)	15 (57,7)	58 (54,2)
Subgruppe Systemische Vorbehandlung, n (%)				
Nein	8 (20,5)	13 (31,0)	10 (38,5)	31 (29,0)
Ja	31 (79,5)	29 (69,0)	16 (61,5)	76 (71,0)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab.				
a: Aus Konsistenzgründen wurde der Median der Gesamtpopulation angewendet. Der PASI-Median in der Gesamtpopulation lag bei 25,1.				
b: Die Regionen Afrika, Asien und Amerika wurden für die Subgruppenanalysen als „Andere als Europa“ zusammengefasst, da die Gruppen Afrika, Asien und Amerika weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
c: Die beiden unteren Gewichtsklassen wurden für die Subgruppenanalysen zusammengefasst, da diese Gruppen weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 1.6.				

Tabelle 4-123: Subgruppengrößen (Sensitivitätsanalyse C)

Behandlungsgruppen				
Subgruppen	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
Subgruppe Alter, n (%)				
< 12 Jahre	8 (25,8)	6 (21,4)	6 (23,1)	20 (23,5)
≥ 12 Jahre	23 (74,2)	22 (78,6)	20 (76,9)	65 (76,5)
Subgruppe Geschlecht, n (%)				
Männlich	9 (29,0)	13 (46,4)	10 (38,5)	32 (37,6)
Weiblich	22 (71,0)	15 (53,6)	16 (61,5)	53 (62,4)

Subgruppen	Behandlungsgruppen			
	SEC niedrig (N = 31)	SEC hoch (N = 28)	ETA (N = 26)	Gesamt (N = 85)
Subgruppe Krankheitsschwere, n (%)				
PASI ≤ Median ^a	16 (51,6)	12 (42,9)	13 (50,0)	41 (48,2)
PASI > Median ^a	15 (48,4)	16 (57,1)	13 (50,0)	44 (51,8)
Subgruppe Region^b, n (%)				
Afrika	1 (3,2)	1 (3,6)	3 (11,5)	5 (5,9)
Amerika	2 (6,5)	3 (10,7)	4 (15,4)	9 (10,6)
Asien	7 (22,6)	1 (3,6)	3 (11,5)	11 (12,9)
Europa	21 (67,7)	23 (82,1)	16 (61,5)	60 (70,6)
Subgruppe Region (zusammengefasst)^b, n (%)				
Europa	21 (67,7)	23 (82,1)	16 (61,5)	60 (70,6)
Andere als Europa	10 (32,3)	5 (17,9)	10 (38,5)	25 (29,4)
Subgruppe Gewicht^c, n (%)				
< 25 kg	2 (6,5)	2 (7,1)	3 (11,5)	7 (8,2)
≥ 25 – < 50 kg	13 (41,9)	10 (35,7)	8 (30,8)	31 (36,5)
≥ 50 kg	16 (51,6)	16 (57,1)	15 (57,7)	47 (55,3)
Subgruppe Gewicht(zusammengefasst)^c, n (%)				
< 50 kg	15 (48,4)	12 (42,9)	11 (42,3)	38 (44,7)
≥ 50 kg	16 (51,6)	16 (57,1)	15 (57,7)	47 (55,3)
Subgruppe Systemische Vorbehandlung, n (%)				
Nein	6 (19,4)	9 (32,1)	10 (38,5)	25 (29,4)
Ja	25 (80,6)	19 (67,9)	16 (61,5)	60 (70,6)
ETA: Etanercept; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab.				
a: Aus Konsistenzgründen wurde der Median der Gesamtpopulation angewendet. Der PASI-Median in der Gesamtpopulation lag bei 25,1.				
b: Die Regionen Afrika, Asien und Amerika wurden für die Subgruppenanalysen als „Andere als Europa“ zusammengefasst, da die Gruppen Afrika, Asien und Amerika weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
c: Die beiden unteren Gewichtsklassen wurden für die Subgruppenanalysen zusammengefasst, da diese Gruppen weniger als zehn Patienten pro Gruppe und Behandlungsarm umfassten.				
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle 1.6.				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-124 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 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Hauptanalyse)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Gewicht	Systemische Vorbehand- lung
Studie CAIN457A2310						
Gesamtmortalität						
Keine Ereignisse						
BSA-Veränderung seit Studienbeginn						
	0,131	0,496	0,637	0,076	0,572	0,721
BSA-0%-Response						
	0,094	0,569	0,481	n. b.	0,011	0,384
PASI-Veränderung seit Studienbeginn						
	0,613	0,732	0,174	0,046	0,737	0,567
PASI50-Response						
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
PASI75-Response						
	0,192	0,645	0,910	0,386	n. b.	n. b.
PASI90-Response						
	0,263	0,125	0,974	0,199	0,117	0,946
PASI100-Response						
	0,078	0,574	0,473	n. b.	0,014	0,463
PASI-Rebound						
Nicht durchgeführt						
IGA-mod-0/1-Response						
	0,569	0,161	0,776	0,083	0,291	0,541
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn (alle Altersgruppen)						
	0,179	0,054	0,873	0,670	0,187	0,995
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn (≤ 16 Jahre)						
	0,227	0,469	0,865	0,439	0,187	0,896
CDLQI-0/1-Response (alle Altersgruppen)						
	0,477	0,124	0,522	0,141	0,684	0,697
CDLQI-0/1-Response (≤ 16 Jahre)						
	0,962	0,892	0,986	0,435	0,619	0,821
UE						
	0,798	0,020	0,062	0,028	0,833	0,139
SUE						
	0,354	0,566	0,773	0,723	1,000	0,545

Endpunkt Studie CAIN457A2310	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Gewicht	Systemische Vorbehand- lung
Schwere UE						
	0,630	1,000	0,047	1,000	0,718	0,216
Studienabbrüche aufgrund von UE						
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE						
	0,626	0,603	1,000	0,489	0,311	0,555
UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
	0,857	0,067	0,128	0,552	0,881	0,222
UE von besonderem Interesse – Hypersensibilität						
	0,243	0,796	0,599	0,746	0,806	0,328
UE von besonderem Interesse – Neutropenie						
	0,198	n. b.	1,000	n. b.	0,228	0,636
UE von besonderem Interesse – Arzneimittel-spezifischer Antikörper nachweisbar						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Hepatitis-Virus-Infektionen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Entzündliche Darmerkrankungen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – MACE						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Maligne oder unspezifizierte Tumoren						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Impfkomplicationen						
Keine Ereignisse						
Entwicklungsstatus Woche 0						
	0,720	0,648	0,806	0,642	1,000	0,785
Entwicklungsstatus Woche 52						
	1,000	0,502	0,516	0,271	n. b.	0,343
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; HLT: High Level Term [<i>Begriff hoher Ebene</i>]; MACE: Major Adverse Cardiac Event [<i>Schwere kardiale Komplikation</i>]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MedDRA Query; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse A)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Gewicht	Systemische Vorbehand- lung
Studie CAIN457A2310						
Gesamtmortalität						
Keine Ereignisse						
BSA-Veränderung seit Studienbeginn						
	0,093	0,591	0,818	0,173	0,852	0,398
BSA-0%-Response						
	0,186	0,954	0,320	0,524	0,012	0,154
PASI-Veränderung seit Studienbeginn						
	0,281	0,638	0,208	0,095	0,936	0,221
PASI50-Response						
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
PASI75-Response						
	0,208	0,933	0,782	0,594	n. b.	n. b.
PASI90-Response						
	0,492	0,477	0,903	0,455	0,378	0,750
PASI100-Response						
	0,169	0,957	0,346	0,592	0,016	0,196
PASI-Rebound						
Nicht durchgeführt						
IGA-mod-0/1-Response						
	0,699	0,482	0,930	0,093	0,332	0,615
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn (alle Altersgruppen)						
	0,105	0,003	0,565	0,805	0,130	0,885
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn (≤ 16 Jahre)						
	0,208	0,094	0,712	0,435	0,312	0,744
CDLQI-0/1-Response (alle Altersgruppen)						
	0,645	0,060	0,835	0,661	0,835	0,751
CDLQI-0/1-Response (≤ 16 Jahre)						
	0,962	0,493	0,728	0,851	0,497	0,814
UE						
	0,726	0,007	0,570	0,128	1,000	0,083
SUE						
	0,582	0,550	1,000	1,000	1,000	0,249

Endpunkt Studie CAIN457A2310	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Gewicht	Systemische Vorbehand- lung
Schwere UE						
	0,694	0,216	0,017	0,454	0,238	0,388
Studienabbrüche aufgrund von UE						
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE						
	0,217	0,241	0,528	1,000	0,637	0,609
UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
	0,600	0,130	0,306	0,413	1,000	0,551
UE von besonderem Interesse – Hypersensibilität						
	0,383	1,000	0,682	0,415	0,694	0,596
UE von besonderem Interesse – Neutropenie						
	0,220	n. b.	1,000	n. b.	0,241	1,000
UE von besonderem Interesse – Arzneimittel-spezifischer Antikörper nachweisbar						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Hepatitis-Virus-Infektionen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Entzündliche Darmerkrankungen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – MACE						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Maligne oder unspezifizierte Tumoren						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Impfkomplicationen						
Keine Ereignisse						
Entwicklungsstatus Woche 0						
	1,000	0,487	0,494	0,818	0,444	0,848
Entwicklungsstatus Woche 52						
	1,000	0,309	0,302	0,212	n. b.	0,367
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; HLT: High Level Term [<i>Begriff hoher Ebene</i>]; MACE: Major Adverse Cardiac Event [<i>Schwere kardiale Komplikation</i>]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MedDRA Query; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse B)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Gewicht	Systemische Vorbehand- lung
Studie CAIN457A2310						
Gesamtmortalität						
Keine Ereignisse						
BSA-Veränderung seit Studienbeginn						
	0,730	0,397	0,650	0,074	0,838	0,966
BSA-0%-Response						
	0,028	0,842	0,694	0,503	0,015	0,740
PASI-Veränderung seit Studienbeginn						
	0,969	0,546	0,126	0,032	0,310	0,759
PASI50-Response						
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
PASI75-Response						
	0,368	0,826	0,778	0,455	n. b.	n. b.
PASI90-Response						
	0,470	0,413	0,968	0,312	0,803	n. b.
PASI100-Response						
	0,031	0,867	0,691	0,513	0,018	0,810
PASI-Rebound						
Nicht durchgeführt						
IGA-mod-0/1-Response						
	0,472	0,607	0,414	0,095	0,632	n. b.
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn (alle Altersgruppen)						
	0,157	0,001	0,892	0,307	0,059	0,950
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn (≤ 16 Jahre)						
	0,179	0,024	0,850	0,265	0,064	0,837
CDLQI-0/1-Response (alle Altersgruppen)						
	0,506	0,102	0,964	0,540	0,880	0,694
CDLQI-0/1-Response (≤ 16 Jahre)						
	0,808	0,170	0,404	0,670	0,700	0,592
UE						
	0,723	0,004	0,318	0,439	1,000	0,226
SUE						
	1,000	0,291	1,000	0,699	1,000	0,668

Endpunkt Studie CAIN457A2310	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Gewicht	Systemische Vorbehand- lung
Schwere UE						
	0,698	0,367	0,014	0,282	0,522	0,178
Studienabbrüche aufgrund von UE						
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE						
	n. b.	1,000	0,487	0,473	1,000	n. b.
UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
	0,273	0,027	0,123	0,731	1,000	1,000
UE von besonderem Interesse – Hypersensibilität						
	1,000	1,000	0,587	0,759	1,000	0,205
UE von besonderem Interesse – Neutropenie						
	0,230	n. b.	1,000	n. b.	0,537	0,611
UE von besonderem Interesse – Arzneimittel-spezifischer Antikörper nachweisbar						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Hepatitis-Virus-Infektionen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Entzündliche Darmerkrankungen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – MACE						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Maligne oder unspezifizierte Tumoren						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Impfkomplicationen						
Keine Ereignisse						
Entwicklungsstatus Woche 0						
	0,700	0,359	0,226	0,284	0,494	1,000
Entwicklungsstatus Woche 52						
	1,000	0,523	0,215	0,060	n. b.	0,039
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; HLT: High Level Term [<i>Begriff hoher Ebene</i>]; k. A.: keine Angabe; MACE: Major Adverse Cardiac Event [<i>Schwere kardiale Komplikation</i>]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MEdDRA Query; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) der Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse C)

Endpunkt Studie CAIN457A2310	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Gewicht	Systemische Vorbehand- lung
UE						
	0,680	0,021	0,067	0,129	1,000	0,355
SUE						
	0,672	0,511	0,741	0,643	1,000	0,657
Schwere UE						
	1,000	1,000	0,015	1,000	1,000	0,348
Studienabbrüche aufgrund von UE						
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE						
	n. b.	1,000	0,484	0,432	1,000	n. b.
UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
	0,534	0,041	0,078	0,810	1,000	1,000
UE von besonderem Interesse – Hypersensibilität						
	0,691	1,000	0,241	0,744	1,000	0,625
UE von besonderem Interesse – Neutropenie						
	0,246	n. b.	1,000	n. b.	0,541	0,609
UE von besonderem Interesse – Arzneimittel-spezifischer Antikörper nachweisbar						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Hepatitis-Virus-Infektionen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Entzündliche Darmerkrankungen						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – MACE						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Maligne oder unspezifizierte Tumoren						
Keine Ereignisse						
UE von besonderem Interesse – Impfkomplicationen						
Keine Ereignisse						
HLT: High Level Term [Begriff hoher Ebene]; k. A.: keine Angabe; MACE: Major Adverse Cardiac Event [Schwere kardiale Komplikation]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung]; n. b.: nicht bestimmbar; NMQ: Novartis MEdDRA Query; PT: Preferred Term nach MedDRA [Vorzugsbenennung]; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

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.

Da nur die Studie CAIN457A23110 in die Bewertung des Zusatznutzens eingeht, ist zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Im Folgenden werden lediglich die Subgruppenanalysen dargestellt, für die der Interaktionstest einen Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation ergab.

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Hauptanalyse)

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
BSA			
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
BSA-0%-Response	p = 0,011		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
PASI			
Region		Europa	Andere als Europa
PASI-Veränderung	p = 0,046		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	=

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
PASI100-Response	p = 0,014		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
UE			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,020		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
Krankheitsschwere		PASI ≤ Median	PASI > Median
Schwere UE	p = 0,047		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	=
Region		Männlich	Weiblich
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,028		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].			
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 ≥ 0,05).			
- Secukinumab signifikant unterlegen (p < 0,05).			

Tabelle 4-129: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse A)

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
BSA			
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
BSA-0%-Response	p = 0,012		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
PASI			
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
PASI100-Response	p = 0,016		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
CDLQI			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
CDLQI-Veränderung	p = 0,003		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
UE			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,007		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
Krankheitsschwere		PASI ≤ Median	PASI > Median
Schwere UE	p = 0,017		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		+	=
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].			
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 ≥ 0,05).			
– Secukinumab signifikant unterlegen (p < 0,05).			

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse B)

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
BSA			
Alter		< 12 Jahre	≥ 12 Jahre
BSA-0%-Response	p = 0,028		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
BSA-0%-Response	p = 0,015		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
PASI			
Region		Europa	Andere als Europa
PASI-Veränderung	p = 0,032		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	+
Alter		< 12 Jahre	≥ 12 Jahre
PASI100-Response	p = 0,031		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
PASI100-Response	p = 0,018		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
CDLQI (alle Altersgruppen)			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
CDLQI-Veränderung	p = 0,001		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		+	=
CDLQI (≤ 16 Jahre)			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
CDLQI-Veränderung	p = 0,024		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
UE			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,004		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	p = 0,027		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
		PASI ≤ Median	PASI > Median
Krankheitsschwere			
Schwere UE	p = 0,014		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	+
Entwicklungsstatus			
Systemische Vorbehandlung		Nein	Ja
Entwicklungsstatus zu Woche 52	p = 0,039		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
<p>BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].</p> <p>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 (p < 0,05). = Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p ≥ 0,05). – Secukinumab signifikant unterlegen (p < 0,05).</p>			

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Sensitivitätsanalyse C)

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
		Männlich	Weiblich
UE			
Geschlecht			
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,021		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	p = 0,041		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
Krankheitsschwere		PASI ≤ Median	PASI > Median
Schwere UE	p = 0,015		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	+
<p>ETA: Etanercept; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].</p> <p>Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war.</p>			

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen
+	Secukinumab signifikant überlegen ($p < 0,05$).	
=	Kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p \geq 0,05$).	
-	Secukinumab signifikant unterlegen ($p < 0,05$).	

Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen, unabhängig vom jeweiligen Ergebnis des Interaktionstests, können in Anhang 1 bis Anhang 4 zum Modul 4 E eingesehen werden,

4.3.1.3.8.1 Body Surface Area (BSA) – RCT (Hauptanalyse)

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-0%-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 40	SEC hoch N = 40	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
BSA-0%-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,011					
Gewicht < 50 kg, N / N'	19 / 19	18 / 16	20 / 17			
Responder, n (%)	11,00 (57,89)	5,59 (31,06)	6,02 (30,10)			
SEC niedrig vs. ETA				3,09 [0,84; 11,37] 0,089	1,92 [0,89; 4,16] 0,096	0,28 [-0,02; 0,58] 0,069
SEC hoch vs. ETA				1,04 [0,26; 4,23] 0,956	1,03 [0,38; 2,76] 0,960	0,01 [-0,29; 0,31] 0,950
Gewicht ≥ 50 kg, N / N'	21 / 20	22 / 22	21 / 17			
Responder, n (%)	5,25 (25,00)	14,00 (63,64)	3,05 (14,52)			
SEC niedrig vs. ETA				1,93 [0,40; 9,26] 0,412	1,72 [0,47; 6,26] 0,411	0,10 [-0,14; 0,35] 0,397
SEC hoch vs. ETA				9,68 [2,21; 42,35] 0,003	4,39 [1,47; 13,11] 0,008	0,49 [0,24; 0,74] <,001
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 4.6.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *BSA-0%-Response* ergab in der Hauptanalyse einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Gewichtsgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko gegenüber Etanercept in der Gewichtsgruppe ≥ 50 kg. In der Gewichtsgruppe < 50 kg war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.2 Body Surface Area (BSA) – RCT (Sensitivitätsanalyse A)

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-0%-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 56	SEC hoch N = 58	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
BSA-0%-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,012					
Gewicht < 50 kg, N / N'	28 / 28	26 / 24	20 / 17			
Responder, n (%)	17,00 (60,71)	9,59 (36,88)	6,02 (30,10)			
SEC niedrig vs. ETA				3,49 [1,04; 11,66] 0,042	2,02 [0,97; 4,20] 0,060	0,31 [0,04; 0,58] 0,027
SEC hoch vs. ETA				1,35 [0,39; 4,69] 0,640	1,22 [0,52; 2,86] 0,641	0,07 [-0,21; 0,35] 0,632
Gewicht ≥ 50 kg, N / N'	28 / 26	32 / 31	21 / 17			
Responder, n (%)	9,25 (33,04)	20,13 (62,91)	3,05 (14,52)			
SEC niedrig vs. ETA				2,85 [0,67; 12,11] 0,157	2,28 [0,70; 7,38] 0,170	0,19 [-0,05; 0,42] 0,119
SEC hoch vs. ETA				9,54 [2,34; 38,87] 0,002	4,34 [1,47; 12,79] 0,008	0,48 [0,26; 0,71] < 0,001
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 4.6.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *BSA-0%-Response* ergab in der Sensitivitätsanalyse A einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Gewichtsgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko gegenüber Etanercept in der Gewichtsgruppe ≥ 50 kg. In der Gewichtsgruppe < 50 kg war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.3 Body Surface Area (BSA) – RCT (Sensitivitätsanalyse B)

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-0%-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
BSA-0%-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,028					
Alter < 12 Jahre, N / N'	9 / 9	9 / 9	6 / 5			
Responder, n (%)	6,00 (66,67)	3,00 (33,33)	2,01 (33,50)			
SEC niedrig vs. ETA				3,60 [0,44; 29,43] 0,233	1,99 [0,59; 6,76] 0,269	0,33 [-0,16; 0,82] 0,183
SEC hoch vs. ETA				0,99 [0,12; 8,28] 0,995	1,00 [0,23; 4,29] 0,996	-0,00 [-0,49; 0,49] 0,995
Alter ≥ 12 Jahre, N / N'	30 / 29	33 / 32	20 / 16			
Responder, n (%)	9,25 (30,83)	21,13 (64,03)	2,00 (10,00)			
SEC niedrig vs. ETA				3,91 [0,75; 20,27] 0,105	3,08 [0,74; 12,78] 0,121	0,21 [-0,00; 0,42] 0,055
SEC hoch vs. ETA				15,14 [3,03; 75,72] < 0,001	6,40 [1,68; 24,45] 0,007	0,54 [0,33; 0,75] < 0,001
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 4.2.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *BSA-0%-Response* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Altersgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko gegenüber Etanercept in der Altersgruppe ≥ 12 Jahre. In der Altersgruppe < 12 Jahre war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt *BSA-0%-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
BSA-0%-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,015					
Gewicht < 50 kg, N / N'	19 / 19	19 / 19	11 / 9			
Responder, n (%)	10,00 (52,63)	7,00 (36,84)	2,01 (18,27)			
SEC niedrig vs. ETA				4,71 [0,82; 27,08] 0,082	2,88 [0,77; 10,84] 0,117	0,34 [0,02; 0,66] 0,036
SEC hoch vs. ETA				2,53 [0,43; 14,83] 0,303	2,02 [0,51; 8,06] 0,320	0,19 [-0,13; 0,50] 0,249
Gewicht ≥ 50 kg, N / N'	20 / 19	23 / 22	15 / 12			
Responder, n (%)	5,25 (26,25)	17,13 (74,48)	2,00 (13,33)			
SEC niedrig vs. ETA				2,25 [0,38; 13,39] 0,371	1,96 [0,44; 8,75] 0,377	0,13 [-0,13; 0,39] 0,333
SEC hoch vs. ETA				17,20 [3,06; 96,59] 0,001	5,58 [1,50; 20,76] 0,010	0,61 [0,36; 0,86] < 0,001
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n: Anzahl der Responder; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 4.6.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *BSA-0%-Response* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Gewichtsgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko gegenüber Etanercept in der Gewichtsgruppe ≥ 50 kg. In der Gewichtsgruppe < 50 kg war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.4 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT (Hauptanalyse)

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 40)	SEC hoch (N = 40)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
PASI-Veränderung seit Studienbeginn					
Interaktionstest	0,046				
Europa, N	28	32	24		
N'	28	32	24		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,89 (7,38)	28,60 (9,38)	27,26 (8,92)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,75 (1,43)	-27,03 (1,36)	-25,03 (1,60)	-0,72 [-4,94; 3,50] 0,738	-2,00 [-6,12; 2,13] 0,342
Andere, N	12	8	17		
N'	11	7	17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	26,79 (5,80)	25,40 (4,48)	30,02 (9,26)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,20 (2,29)	-21,58 (2,87)	-17,48 (1,98)	-7,72 [-13,67; -1,77] 0,011	-4,10 [-10,95; 2,74] 0,240
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab. Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 5.5.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* ergab in der Hauptanalyse einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab in den nichteuropäischen

Regionen einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Etanercept, nicht aber in der hohen Dosierung. Für die Region Europa zeigte sich bei keiner Dosierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI100-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 40	SEC hoch N = 40	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI100-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,014					
Gewicht < 50 kg, N / N'	19 / 19	18 / 16	20 / 17			
Responder, n (%)	11,00 (57,89)	5,76 (32,00)	6,24 (31,20)			
SEC niedrig vs. ETA				2,95 [0,80; 10,92] 0,106	1,86 [0,86; 4,01] 0,114	0,27 [-0,04; 0,57] 0,085
SEC hoch vs. ETA				1,03 [0,25; 4,21] 0,963	1,02 [0,39; 2,71] 0,965	0,01 [-0,30; 0,31] 0,959
Gewicht ≥ 50 kg, N / N'	21 / 20	22 / 22	21 / 17			
Responder, n (%)	5,29 (25,19)	14,00 (63,64)	3,28 (15,62)			
SEC niedrig vs. ETA				1,80 [0,37; 8,78] 0,465	1,62 [0,44; 5,92] 0,464	0,10 [-0,16; 0,35] 0,455
SEC hoch vs. ETA				8,97 [2,05; 39,34] 0,004	4,11 [1,39; 12,18] 0,011	0,48 [0,22; 0,74] < 0,001
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle 6.6.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *PASI100-Response* ergab in der Hauptanalyse einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Gewichtsguppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen

Risiko gegenüber Etanercept in der Gewichtsgruppe ≥ 50 kg. In der Gewichtsgruppe < 50 kg war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.5 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT (Sensitivitätsanalyse A)

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI100-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 56	SEC hoch N = 58	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI100-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,016					
Gewicht < 50 kg, N / N'	28 / 28	26 / 24	20 / 17			
Responder, n (%)	17,00 (60,71)	9,76 (37,54)	6,24 (31,20)			
SEC niedrig vs. ETA				3,32 [0,99; 11,20] 0,053	1,95 [0,94; 4,05] 0,073	0,30 [0,02; 0,57] 0,036
SEC hoch vs. ETA				1,32 [0,38; 4,62] 0,666	1,20 [0,52; 2,79] 0,666	0,06 [-0,22; 0,35] 0,660
Gewicht ≥ 50 kg, N / N'	28 / 26	32 / 31	21 / 17			
Responder, n (%)	9,38 (33,50)	20,10 (62,81)	3,28 (15,62)			
SEC niedrig vs. ETA				2,69 [0,62; 11,61] 0,185	2,16 [0,67; 7,00] 0,199	0,18 [-0,06; 0,42] 0,149
SEC hoch vs. ETA				8,80 [2,15; 35,92] 0,002	4,06 [1,39; 11,86] 0,010	0,47 [0,24; 0,71] <0,001
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 6.6.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *PASI100-Response* ergab in der Sensitivitätsanalyse A einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Gewichtsgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu

Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko gegenüber Etanercept in der Gewichtsgruppe ≥ 50 kg. In der Gewichtsgruppe < 50 kg war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.6 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT (Sensitivitätsanalyse B)

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
PASI-Veränderung seit Studienbeginn					
Interaktionstest	0,032				
Europa, N	25	34	16		
N'	25	34	16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,81 (7,91)	28,50 (9,30)	27,08 (9,51)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,96 (1,60)	-27,04 (1,38)	-24,24 (2,07)	-1,72 [-6,84; 3,41] 0,511	-2,80 [-7,68; 2,08] 0,260
Andere, N	14	8	10		
N'	13	8	10		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	27,98 (5,62)	26,33 (3,08)	32,89 (11,15)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-25,56 (2,22)	-22,34 (2,83)	-13,35 (2,80)	-12,21 [-19,22; -5,20] < 0,001	-8,99 [-16,82; -1,17] 0,024
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit validen Daten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]; SE: Standard Error [Standardfehler]; SEC: Secukinumab. Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 5.5.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *PASI-Veränderung seit Studienbeginn* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab in den nichteuropäischen Regionen einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Etanercept. Für die Region Europa zeigte sich bei keiner Dosierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI100-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI100-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,031					
Alter < 12 Jahre, N / N'	9 / 9	9 / 9	6 / 5			
Responder, n (%)	6,00 (66,67)	3,00 (33,33)	2,07 (34,50)			
SEC niedrig vs. ETA				3,46 [0,42; 28,82] 0,251	1,94 [0,57; 6,59] 0,286	0,32 [-0,17; 0,82] 0,203
SEC hoch vs. ETA				0,96 [0,11; 8,10] 0,967	0,97 [0,23; 4,19] 0,970	-0,01 [-0,51; 0,48] 0,963
Alter ≥ 12 Jahre, N / N'	30 / 29	33 / 32	20 / 16			
Responder, n (%)	9,29 (30,97)	21,10 (63,94)	2,21 (11,05)			
SEC niedrig vs. ETA				3,57 [0,68; 18,68] 0,131	2,84 [0,69; 11,73] 0,149	0,20 [-0,02; 0,42] 0,078
SEC hoch vs. ETA				13,71 [2,74; 68,63] 0,001	5,87 [1,55; 22,19] 0,009	0,53 [0,31; 0,75] < 0,001
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 6.2.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *PASI100-Response* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Altersgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko gegenüber Etanercept in der Altersgruppe ≥ 12 Jahre. In der Altersgruppe < 12 Jahre war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt *PASI100-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Gewicht (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI100-Response zu Woche 52						
Interaktionstest	0,018					
Gewicht < 50 kg, N / N'	19 / 19	19 / 19	11 / 9			
Responder, n (%)	10,00 (52,63)	7,00 (36,84)	2,07 (18,82)			
SEC niedrig vs. ETA				4,57 [0,79; 26,43] 0,089	2,81 [0,75; 10,57] 0,125	0,34 [0,01; 0,66] 0,041
SEC hoch vs. ETA				2,46 [0,42; 14,47] 0,320	1,97 [0,49; 7,86] 0,337	0,18 [-0,14; 0,50] 0,269
Gewicht ≥ 50 kg, N / N'	20 / 19	23 / 22	15 / 12			
Responder, n (%)	5,29 (26,45)	17,10 (74,35)	2,21 (14,73)			
SEC niedrig vs. ETA				2,06 [0,34; 12,44] 0,430	1,82 [0,41; 8,07] 0,433	0,12 [-0,16; 0,39] 0,402
SEC hoch vs. ETA				15,49 [2,75; 87,31] 0,002	5,12 [1,39; 18,83] 0,014	0,60 [0,34; 0,86] < 0,001
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 6.6.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *PASI100-Response* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in keiner der beiden Gewichtsgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Relativen Risiko gegenüber Etanercept in der Gewichtsgruppe ≥ 50 kg. In der Gewichtsgruppe < 50 kg war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab in der hohen Dosierung und Etanercept zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.7 Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) – RCT (Sensitivitätsanalyse A)

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Interaktionstest	0,003				
Männlich, N	20	27	16		
N'	20	27	16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	13,10 (7,64)	11,22 (6,02)	8,81 (7,79)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,74 (1,08)	-5,60 (0,94)	-5,95 (1,19)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,67 (1,07)	-8,08 (0,94)	-7,42 (1,22)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-4,51 (1,17)	-8,22 (0,94)	-9,19 (1,28)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,62 (1,07)	-10,03 (0,92)	-6,67 (1,25)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,72 (1,07)	-10,18 (0,95)	-7,51 (1,31)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,00 (1,08)	-10,05 (0,94)	-8,07 (1,28)	-0,93 [-4,23; 2,37] 0,580	-1,98 [-5,09; 1,13] 0,212
Weiblich, N	36	31	25		
N'	35	29	25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	11,97 (6,99)	10,61 (7,96)	11,32 (7,58)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-6,11 (0,83)	-4,06 (0,88)	-4,94 (0,96)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,06 (0,82)	-5,89 (0,88)	-5,31 (0,95)		

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 56)	SEC hoch (N = 58)	ETA (N = 41)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,83 (0,86)	-5,42 (0,90)	-6,83 (1,01)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,31 (0,81)	-7,05 (0,90)	-7,19 (0,95)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,31 (0,81)	-6,29 (0,89)	-6,99 (1,01)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,77 (0,82)	-8,20 (0,88)	-8,30 (0,99)	-1,47 [-4,00; 1,06] 0,254	0,10 [-2,51; 2,71] 0,939
CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.					
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle 8.3.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* ergab in der Sensitivitätsanalyse A einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht (Auswertung aller Altersgruppen). In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab bei keinem der beiden Geschlechter einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

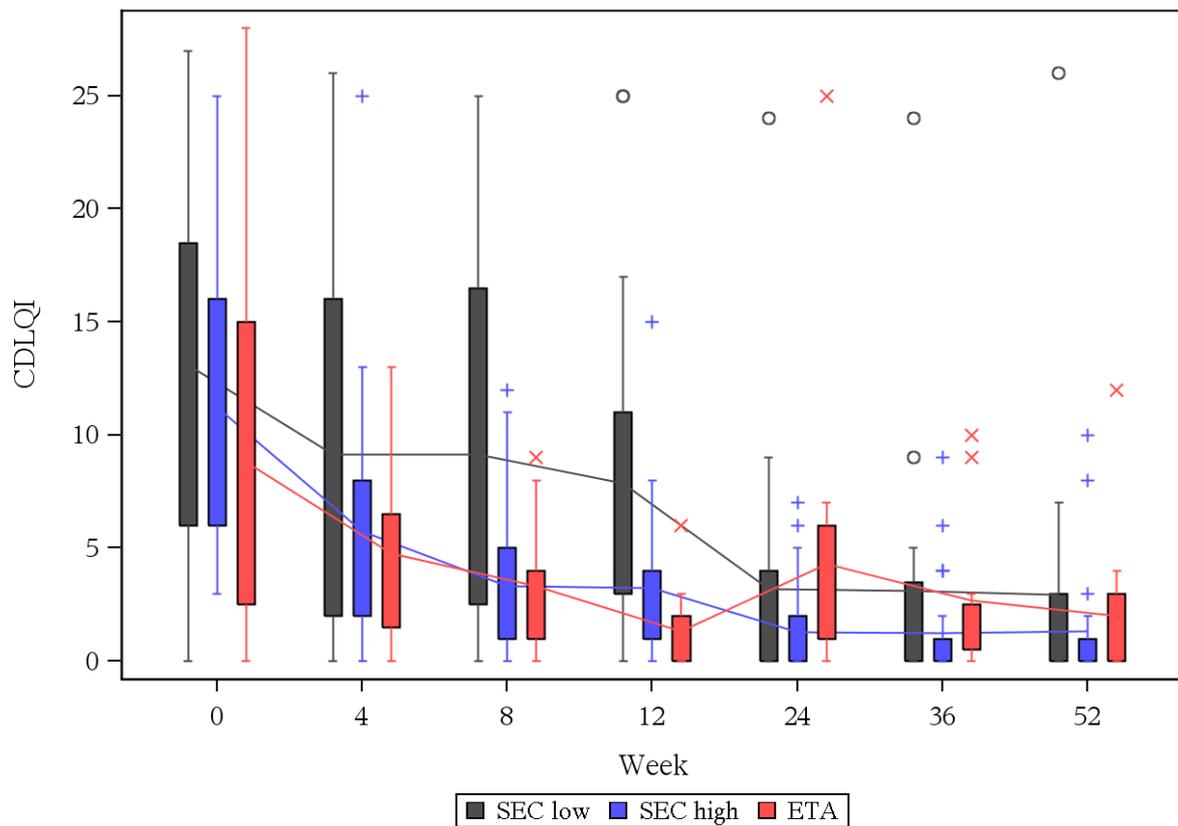


Abbildung 10: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; männliche Patienten; Sensitivitätsanalyse A)

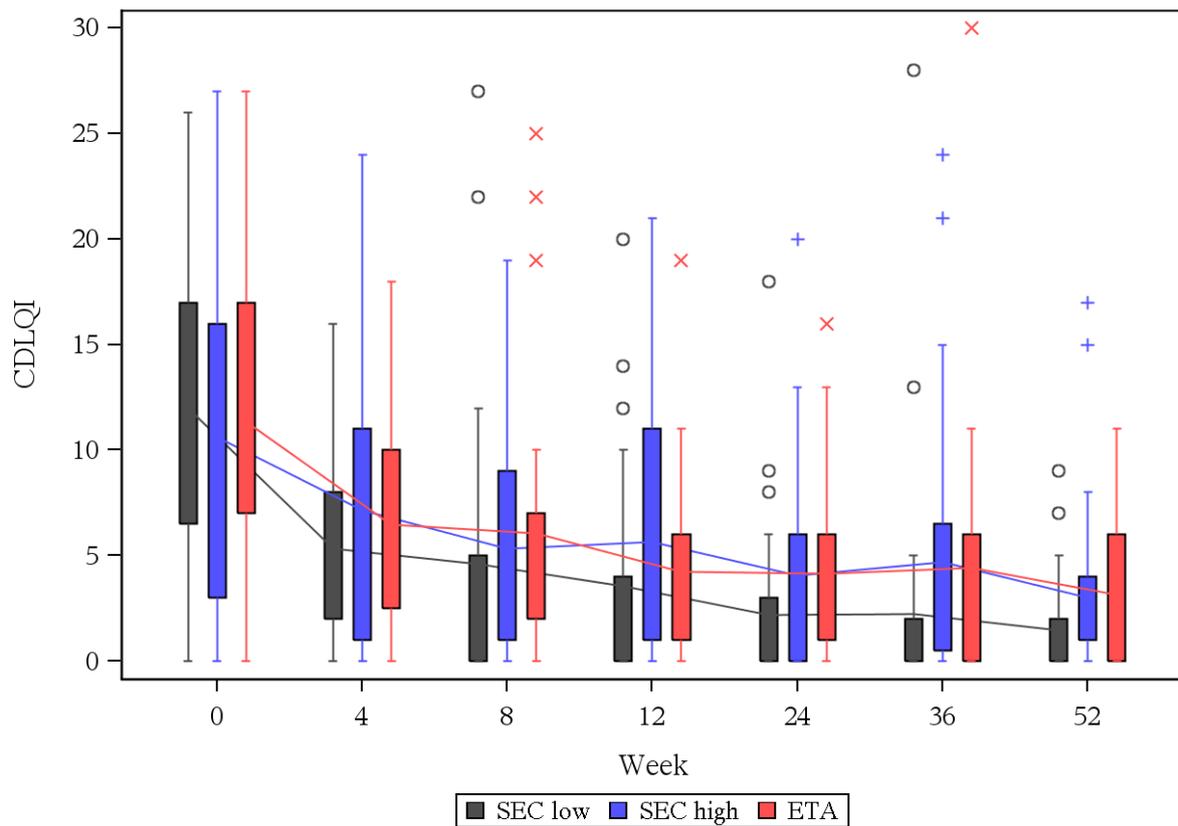


Abbildung 11: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; weibliche Patienten; Sensitivitätsanalyse A)

4.3.1.3.8.8 Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) – RCT (Sensitivitätsanalyse B)

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (alle Altersgruppen; Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Interaktionstest	0,001				
Männlich, N	14	22	10		
N'	14	22	10		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,29 (7,17)	11,36 (6,04)	6,60 (6,38)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,18 (1,31)	-5,24 (1,08)	-5,56 (1,57)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,89 (1,31)	-8,13 (1,06)	-7,16 (1,57)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-3,53 (1,42)	-8,23 (1,08)	-8,36 (1,63)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,96 (1,31)	-10,27 (1,05)	-4,19 (1,63)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,18 (1,31)	-10,33 (1,10)	-5,39 (1,77)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,35 (1,34)	-10,26 (1,08)	-5,64 (1,77)	-2,71 [-7,09; 1,66] 0,224	-4,62 [-8,69; -0,55] 0,026
Weiblich, N	25	20	16		
N'	24	20	16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,72 (7,25)	12,35 (7,60)	13,94 (7,23)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,29 (1,02)	-4,50 (1,10)	-5,27 (1,23)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,37 (1,02)	-6,15 (1,10)	-5,20 (1,23)		

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,73 (1,06)	-5,20 (1,10)	-7,78 (1,28)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,21 (1,02)	-7,10 (1,10)	-7,52 (1,23)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,06 (1,00)	-5,90 (1,10)	-6,80 (1,28)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,36 (1,01)	-8,65 (1,10)	-9,11 (1,26)	-1,25 [-4,42; 1,92] 0,438	0,46 [-2,82; 3,73] 0,783
CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.					
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 8.3.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht (Auswertung aller Altersgruppen). In der niedrigen Dosierungen zeigte Secukinumab bei keinem der beiden Geschlechter einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. In der hohen Dosierung zeigte Secukinumab bei männlichen Patienten einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Etanercept. Für weibliche Patienten zeigte sich in dieser Dosierung kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

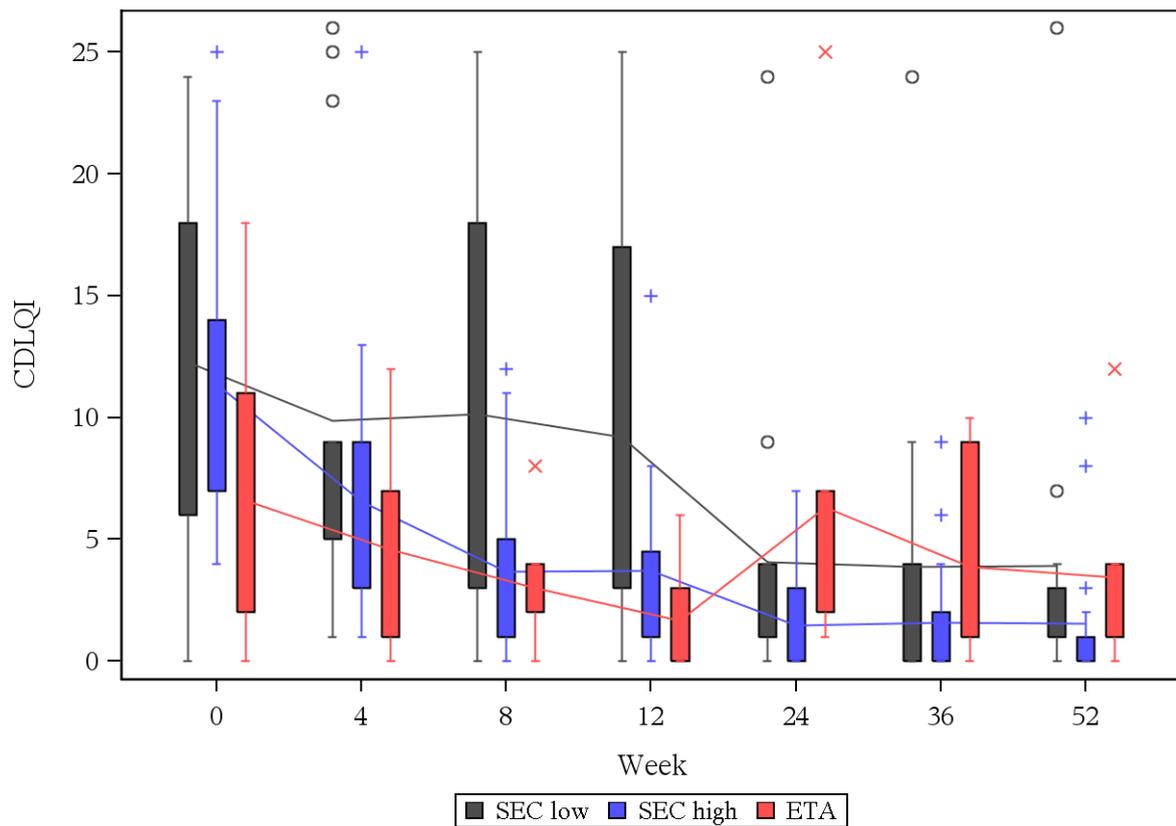


Abbildung 12: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; männliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B)

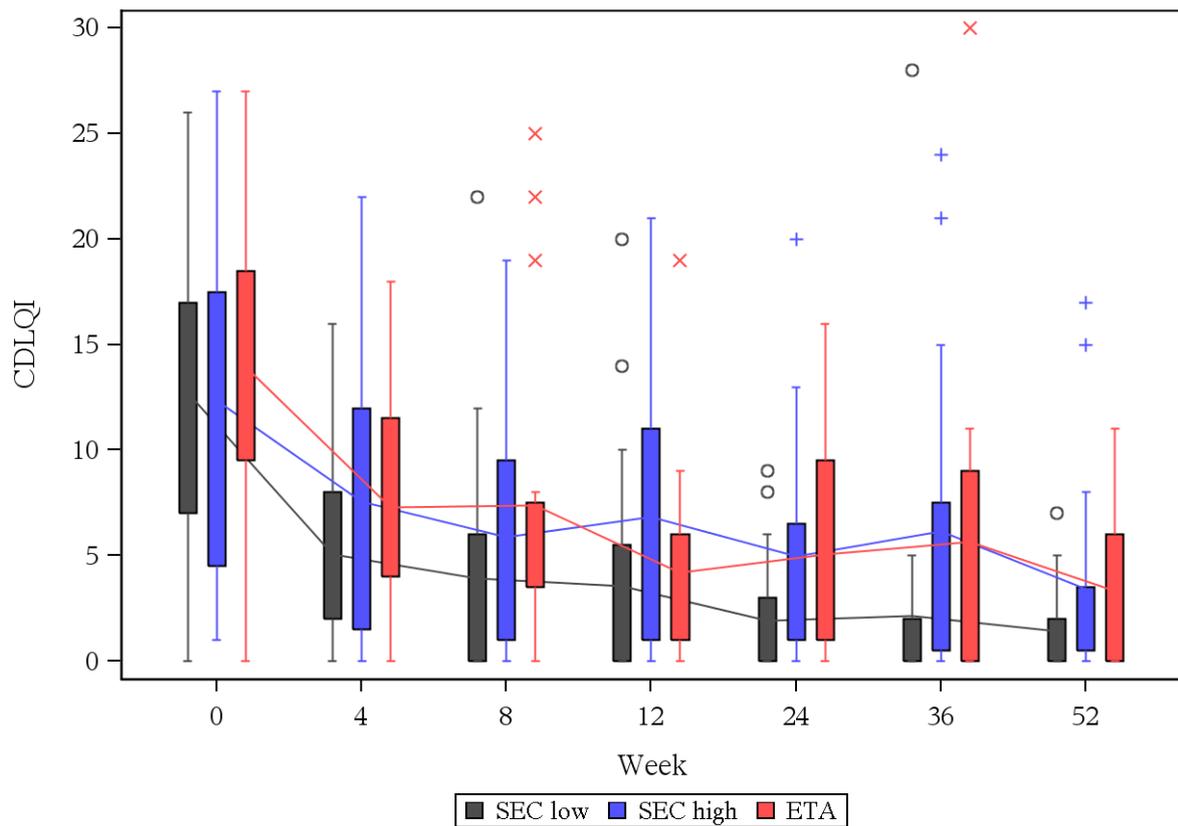


Abbildung 13: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle Altersgruppen; weibliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B)

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* (Patienten ≤ 16 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Interaktionstest	0,024				
Männlich, N	9	18	9		
N'	9	18	9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	9,11 (6,17)	12,00 (6,49)	7,11 (6,55)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-3,11 (1,61)	-4,45 (1,17)	-5,03 (1,62)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,88 (1,61)	-8,26 (1,15)	-6,80 (1,62)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-5,50 (1,83)	-8,25 (1,17)	-8,16 (1,68)		
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,84 (1,74)	-10,48 (1,17)	-2,70 (1,84)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-6,73 (1,95)	-10,85 (1,29)	-4,24 (2,38)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,53 (1,95)	-10,00 (1,25)	-6,61 (2,38)	-0,92 [-6,95; 5,11] 0,765	-3,38 [-8,68; 1,91] 0,210
Weiblich, N	24	16	14		
N'	23	16	14		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	12,79 (7,40)	12,19 (8,21)	12,64 (6,59)		
Woche 4: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-6,94 (1,02)	-4,56 (1,20)	-5,18 (1,28)		
Woche 8: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,99 (1,02)	-6,94 (1,20)	-4,11 (1,28)		
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,39 (1,06)	-5,75 (1,20)	-6,93 (1,31)		

	Behandlungsgruppen			Vergleich	
	SEC niedrig (N = 39)	SEC hoch (N = 42)	ETA (N = 26)	SEC niedrig vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert	SEC hoch vs. ETA MW-Differenz [95%-KI] p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn					
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,86 (1,05)	-6,89 (1,25)	-7,36 (1,35)		
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,87 (1,10)	-5,31 (1,25)	-6,03 (1,38)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,56 (1,12)	-7,96 (1,25)	-9,03 (1,38)	-0,53 [-4,03; 2,98] 0,767	1,08 [-2,59; 4,74] 0,564
CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]; SEC: Secukinumab.					
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle 9.3.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* in der Auswertung der Patienten im Alter ≤ 16 Jahre ergab in der Sensitivitätsanalyse B ebenfalls einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab weder bei männlichen Patienten noch bei weiblichen Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

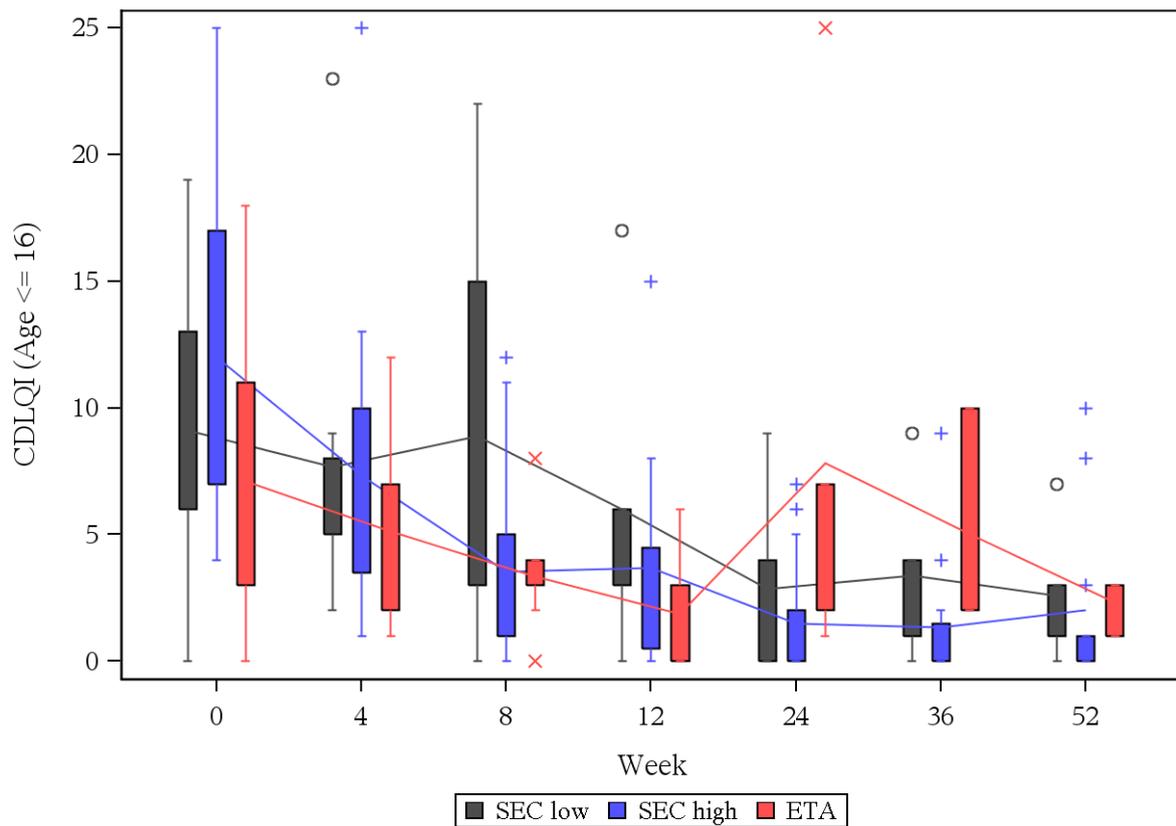


Abbildung 14: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; männliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B)

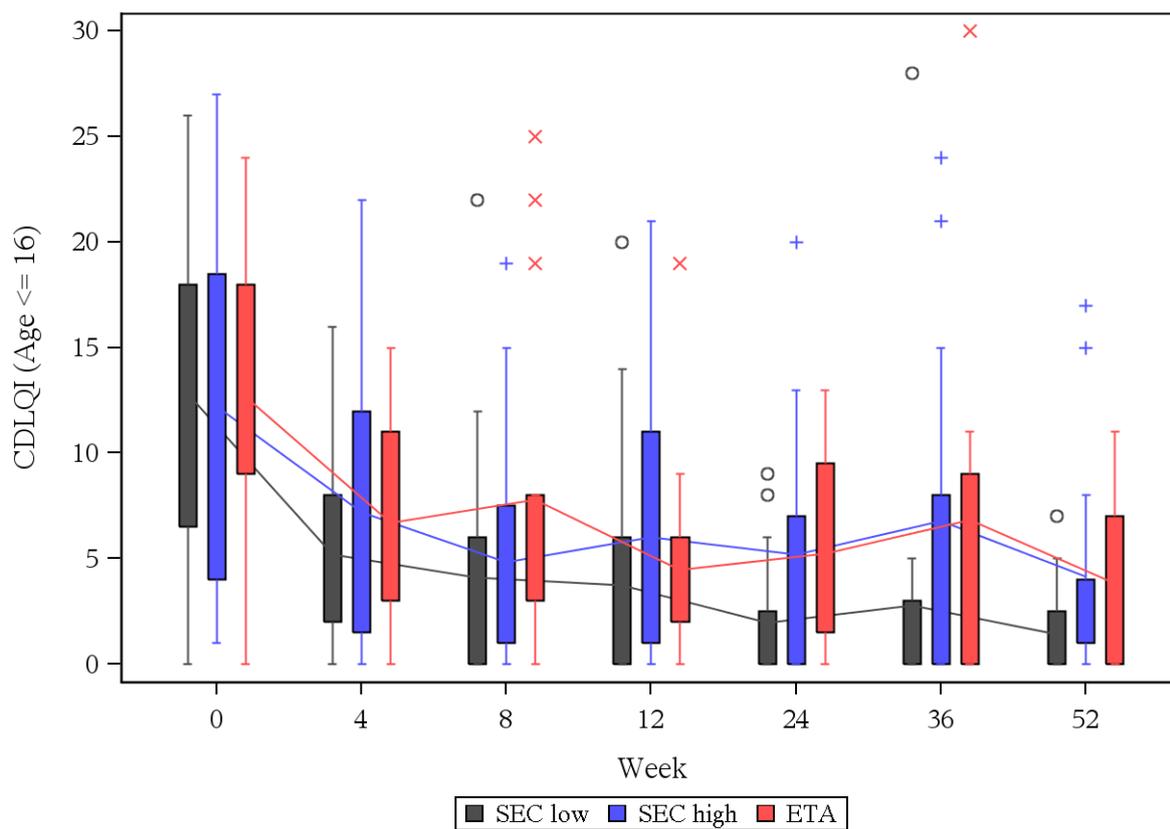


Abbildung 15: Zeitverlauf für den Endpunkt *CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (≤ 16 Jahre; weibliche Patienten; Sensitivitätsanalyse B)

4.3.1.3.8.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT (Hauptanalyse)

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 40	SEC hoch N = 40	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE						
Interaktionstest	0,020					
Männlich, N'	13	17	16			
UE, n (%)	13 (100,0)	12 (70,6)	13 (81,3)			
SEC niedrig vs. ETA				3,47 [0,35; > 999,99] 0,307	1,23 [0,97; 1,56] 0,232	0,19 [-0,00; 0,38] 0,055
SEC hoch vs. ETA				0,56 [0,07; 3,66] 0,761	0,87 [0,59; 1,28] 0,688	-0,11 [-0,40; 0,18] 0,470
Weiblich, N'	27	23	25			
UE, n (%)	21 (77,8)	22 (95,7)	21 (84,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,67 [0,12; 3,32] 0,832	0,93 [0,71; 1,21] 0,729	-0,06 [-0,27; 0,15] 0,566
SEC hoch vs. ETA				4,08 [0,36; 215,56] 0,402	1,14 [0,94; 1,38] 0,350	0,12 [-0,05; 0,28] 0,169
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabellen S.3.1.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Hauptanalyse einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht in den Auswertungen der UE insgesamt. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko jeweils in keinem der beiden Geschlechter einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 40	SEC hoch N = 40	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schwere UE						
Interaktionstest	0,047					
PASI ≤ Median, N'	20	20	22			
Schwere UE, n (%)	1 (5,0)	2 (10,0)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,10 [0,03; > 999,99] 0,952	3,29 [0,14; 76,33] 0,476	0,05 [-0,05; 0,15] 0,305
SEC hoch vs. ETA				2,76 [0,21; > 999,99] 0,441	5,48 [0,28; 107,62] 0,221	0,10 [-0,03; 0,23] 0,136
PASI > Median, N'	20	20	19			
Schwere UE, n (%)	0 (0,0)	1 (5,0)	4 (21,1)			
SEC niedrig vs. ETA				0,16 [< 0,01; 1,34] 0,094	0,11 [0,01; 1,84] 0,047	-0,21 [-0,39; -0,03] 0,024
SEC hoch vs. ETA				0,21 [< 0,01; 2,36] 0,310	0,24 [0,03; 1,94] 0,182	-0,16 [-0,37; 0,05] 0,128
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S.4.1.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Hauptanalyse einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere in der Auswertung der schweren UE. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in der Gruppe mit höherem PASI einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept, nicht aber in der hohen Dosierung. In der Gruppe mit niedrigem PASI wurde in keiner der beiden Dosierungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (Hauptanalyse)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 40	SEC hoch N = 40	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE						
Interaktionstest	0,028					
Europa, N'	28	32	24			
UE, n (%)	26 (92,9)	28 (87,5)	18 (75,0)			
SEC niedrig vs. ETA				4,21 [0,66; 47,29] 0,163	1,24 [0,96; 1,59] 0,123	0,18 [-0,02; 0,38] 0,077
SEC hoch vs. ETA				2,30 [0,47; 12,70] 0,391	1,17 [0,89; 1,52] 0,298	0,13 [-0,08; 0,33] 0,238
Andere, N'	12	8	17			
UE, n (%)	8 (66,7)	6 (75,0)	16 (94,1)			
SEC niedrig vs. ETA				0,13 [< 0,01; 1,65] 0,155	0,71 [0,47; 1,08] 0,130	-0,27 [-0,56; 0,01] 0,063
SEC hoch vs. ETA				0,20 [< 0,01; 4,55] 0,463	0,80 [0,52; 1,21] 0,231	-0,19 [-0,51; 0,13] 0,242
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 E, Tabelle S.5.1.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Hauptanalyse einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region in der Auswertung der UE insgesamt. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko jeweils in keiner der beiden Regionen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT (Sensitivitätsanalyse A)Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 56	SEC hoch N = 58	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE						
Interaktionstest	0,007					
Männlich, N'	20	27	16			
UE, n (%)	19 (95,0)	18 (66,7)	13 (81,3)			
SEC niedrig vs. ETA				4,21 [0,30; 242,03] 0,442	1,17 [0,91; 1,51] 0,303	0,14 [-0,08; 0,35] 0,207
SEC hoch vs. ETA				0,47 [0,07; 2,39] 0,504	0,82 [0,57; 1,17] 0,484	-0,15 [-0,41; 0,12] 0,274
Weiblich, N'	36	31	25			
UE, n (%)	27 (75,0)	29 (93,5)	21 (84,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,58 [0,11; 2,43] 0,606	0,89 [0,69; 1,15] 0,530	-0,09 [-0,29; 0,11] 0,382
SEC hoch vs. ETA				2,71 [0,35; 32,62] 0,475	1,11 [0,92; 1,35] 0,391	0,10 [-0,07; 0,26] 0,265
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabellen S.3.1.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Sensitivitätsanalyse A einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht in den Auswertungen der UE insgesamt. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko jeweils in keinem der beiden Geschlechter einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Sensitivitätsanalyse A)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 56	SEC hoch N = 58	ETA N = 41	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schwere UE						
Interaktionstest	0,017					
PASI ≤ Median, N'	27	29	22			
Schwere UE, n (%)	3 (11,1)	3 (10,3)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				3,33 [0,34; > 999,99] 0,318	5,75 [0,31; 105,71] 0,242	0,11 [-0,01; 0,23] 0,066
SEC hoch vs. ETA				3,08 [0,32; > 999,99] 0,351	5,37 [0,29; 98,81] 0,249	0,10 [-0,01; 0,21] 0,067
PASI > Median, N'	29	29	19			
Schwere UE, n (%)	0 (0,0)	2 (6,9)	4 (21,1)			
SEC niedrig vs. ETA				0,11 [< 0,01; 0,91] 0,040	0,07 [0,00; 1,30] 0,020	-0,21 [-0,39; -0,03] 0,024
SEC hoch vs. ETA				0,29 [0,02; 2,26] 0,316	0,33 [0,07; 1,62] 0,197	-0,14 [-0,35; 0,06] 0,176
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
Quelle: Anhang 2 zu Modul 4 E, Tabelle S.4.1.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Sensitivitätsanalyse A einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere in der Auswertung der schweren UE. In der niedrigen Dosierung zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in der Gruppe mit höherem PASI einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept, nicht aber in der hohen Dosierung. In der Gruppe mit niedrigem PASI wurde in keiner der beiden Dosierungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.11 Unerwünschte Ereignisse – RCT (Sensitivitätsanalyse B)

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE						
Interaktionstest	0,004					
Männlich, N'	14	22	10			
UE, n (%)	14 (100,0)	14 (63,6)	9 (90,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,40 [0,04; > 999,99] 0,833	1,11 [0,90; 1,37] 0,417	0,10 [-0,09; 0,29] 0,292
SEC hoch vs. ETA				0,20 [< 0,01; 1,99] 0,263	0,71 [0,48; 1,03] 0,210	-0,26 [-0,54; 0,01] 0,059
Weiblich, N'	25	20	16			
UE, n (%)	18 (72,0)	19 (95,0)	15 (93,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,18 [< 0,01; 1,64] 0,184	0,77 [0,58; 1,01] 0,120	-0,22 [-0,43; -0,01] 0,045
SEC hoch vs. ETA				1,26 [0,02; 104,59] 1,000	1,01 [0,86; 1,19] 1,000	0,01 [-0,14; 0,16] 0,872
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Interaktionstest	0,027					
Männlich, N'	14	22	10			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	13 (92,9)	13 (59,1)	9 (90,0)			
SEC niedrig vs. ETA				1,42 [0,02; 121,98] 1,000	1,03 [0,80; 1,33] 1,000	0,03 [-0,20; 0,26] 0,807
SEC hoch vs. ETA				0,17 [< 0,01; 1,62] 0,174	0,66 [0,44; 0,98] 0,114	-0,31 [-0,59; -0,03] 0,029
Weiblich, N'	25	20	16			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	14 (56,0)	15 (75,0)	10 (62,5)			

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
	SEC niedrig vs. ETA			0,77 [0,17; 3,26] 0,934	0,90 [0,54; 1,50] 0,753	-0,06 [-0,37; 0,24] 0,678
SEC hoch vs. ETA			1,77 [0,34; 9,64] 0,654	1,20 [0,76; 1,89] 0,483	0,13 [-0,18; 0,43] 0,420	

ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [Systemorganklasse].
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabellen S.3.1 und S.3.5.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht in den Auswertungen der UE insgesamt und in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko jeweils in keinem der beiden Geschlechter einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
	Schwere UE					
Interaktionstest	0,014					
PASI ≤ Median, N'	20	19	13			
Schwere UE, n (%)	3 (15,0)	2 (10,5)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				2,71 [0,27; > 999,99] 0,418	4,67 [0,26; 83,55] 0,261	0,15 [-0,01; 0,31] 0,060
SEC hoch vs. ETA				1,71 [0,13; > 999,99] 0,690	3,50 [0,18; 67,45] 0,502	0,11 [-0,03; 0,24] 0,135

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PASI > Median, N'	19	23	13			
Schwere UE, n (%)	0 (0,0)	1 (4,3)	4 (30,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,10 [< 0,01; 0,91] 0,040	0,08 [0,00; 1,33] 0,020	-0,31 [-0,56; -0,06] 0,016
SEC hoch vs. ETA				0,11 [< 0,01; 1,30] 0,094	0,14 [0,02; 1,13] 0,047	-0,26 [-0,53; 0,00] 0,050

ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.

Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S.4.1.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere in der Auswertung der schweren UE. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in der Gruppe mit höherem PASI einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept, nicht aber in der Gruppe mit niedrigerem PASI. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.12 Unerwünschte Ereignisse – RCT (Sensitivitätsanalyse C)

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Sensitivitätsanalyse C)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 31	SEC hoch N = 28	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE						
Interaktionstest	0,021					
Männlich, N'	9	13	10			
UE, n (%)	9 (100,0)	9 (69,2)	9 (90,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,90 [0,02; > 999,99] 1,000	1,11 [0,90; 1,37] 1,000	0,10 [-0,09; 0,29] 0,292

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 31	SEC hoch N = 28	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SEC hoch vs. ETA				0,26 [< 0,01; 3,40] 0,501	0,77 [0,51; 1,17] 0,339	-0,21 [-0,52; 0,10] 0,192
Weiblich, N'	22	15	16			
UE, n (%)	16 (72,7)	15 (100,0)	15 (93,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,18 [< 0,01; 1,81] 0,216	0,78 [0,58; 1,03] 0,203	-0,21 [-0,43; 0,01] 0,062
SEC hoch vs. ETA				0,94 [0,02; > 999,99] 1,000	1,07 [0,94; 1,21] 1,000	0,06 [-0,06; 0,18] 0,302
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Interaktionstest	0,041					
Männlich, N'	9	13	10			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	8 (88,9)	8 (61,5)	9 (90,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,89 [0,01; 78,40] 1,000	0,99 [0,72; 1,35] 1,000	-0,01 [-0,29; 0,27] 0,937
SEC hoch vs. ETA				0,19 [< 0,01; 2,25] 0,289	0,68 [0,42; 1,10] 0,179	-0,28 [-0,61; 0,04] 0,084
Weiblich, N'	22	15	16			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), n (%)	13 (59,1)	13 (86,7)	10 (62,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,87 [0,19; 3,90] 1,000	0,95 [0,57; 1,58] 1,000	-0,03 [-0,35; 0,28] 0,831
SEC hoch vs. ETA				3,73 [0,52; 45,57] 0,260	1,39 [0,90; 2,13] 0,220	0,24 [-0,05; 0,53] 0,106
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [Systemorganklasse]. Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabellen S.3.1 und S.3.5.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Sensitivitätsanalyse C einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des

Behandlungseffekts durch das Geschlecht in den Auswertungen der UE insgesamt und in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko jeweils in keinem der beiden Geschlechter einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (Sensitivitätsanalyse C)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 31	SEC hoch N = 28	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schwere UE						
Interaktionstest	0,015					
PASI ≤ Median, N'	16	12	13			
Schwere UE, n (%)	1 (6,3)	2 (16,7)	0 (0,0)			
SEC niedrig vs. ETA				0,81 [0,02; > 999,99] 1,000	2,47 [0,11; 56,04] 1,000	0,06 [-0,06; 0,18] 0,302
SEC hoch vs. ETA				2,79 [0,21; > 999,99] 0,440	5,38 [0,28; 101,96] 0,220	0,17 [-0,04; 0,38] 0,121
PASI > Median, N'	15	16	13			
Schwere UE, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (30,8)			
SEC niedrig vs. ETA				0,13 [< 0,01; 1,16] 0,070	0,10 [0,01; 1,65] 0,035	-0,31 [-0,56; -0,06] 0,016
SEC hoch vs. ETA				0,12 [< 0,01; 1,09] 0,060	0,09 [0,01; 1,56] 0,030	-0,31 [-0,56; -0,06] 0,016
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
Quelle: Anhang 4 zu Modul 4 E, Tabelle S.4.1.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab in der Sensitivitätsanalyse C einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere in der Auswertung der schweren UE. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko in der Gruppe mit höherem PASI einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Etanercept, nicht aber in der Gruppe mit niedrigerem PASI. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.8.13 Entwicklungsstatus – RCT (Sensitivitätsanalyse B)

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt *Entwicklungsstatus* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlungsstatus (Sensitivitätsanalyse B)

	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	SEC niedrig N = 39	SEC hoch N = 42	ETA N = 26	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Entwicklungsstatus zu Woche 52						
Interaktionstest	0,039					
System. Vortherapie Nein, N / N'	8 / 7	13 / 13	10 / 8			
Patienten mit Tanner- Score ≥ 2 , n (%)	5 (71,4)	11 (84,6)	7 (87,5)			
SEC niedrig vs. ETA				0,38 [< 0,01; 9,33] 0,892	0,82 [0,48; 1,40] 0,569	-0,16 [-0,57; 0,24] 0,437
SEC hoch vs. ETA				0,79 [0,01; 18,11] 1,000	0,97 [0,68; 1,37] 1,000	-0,03 [-0,33; 0,27] 0,851
System. Vortherapie Ja, N / N'	31 / 30	29 / 27	16 / 15			
Patienten mit Tanner- Score ≥ 2 , n (%)	29 (96,7)	19 (70,4)	14 (93,3)			
SEC niedrig vs. ETA				2,04 [0,02; 168,10] 1,000	1,04 [0,89; 1,20] 1,000	0,03 [-0,11; 0,17] 0,645
SEC hoch vs. ETA				0,18 [< 0,01; 1,57] 0,170	0,75 [0,57; 1,00] 0,123	-0,23 [-0,44; -0,02] 0,035
ETA: Etanercept; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Tanner-Score ≥ 2 ; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit validen Daten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.						
N-N': ergibt die Anzahl der imputierten Werte.						
Quelle: Anhang 3 zu Modul 4 E, Tabelle S.7.6.						

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Entwicklungsstatus* ergab in der Sensitivitätsanalyse B einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. In beiden Dosierungen zeigte Secukinumab im Relativen Risiko weder bei systemisch vorbehandelten noch bei systemisch unvorbehandelten Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Etanercept. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

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).

CAIN457A2310:

- Studienbericht (20-22)
- Zusatzauswertungen Anhänge 1 bis 4 zu Modul 4 E
- Registereinträge (25-29)

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 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-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 4-157: 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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
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 4-159: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
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 4.3.1.3.6.

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 4-160: 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 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 4-162: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-163: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen 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 4.3.1.3.6.**

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 4-164: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-165: 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.

Nicht zutreffend.

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.

Eignung der eingeschlossenen Studie

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich wurde die randomisierte, kontrollierte Studie CAIN457A2310 (RCT der Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Sie umfasst relevante Daten für die zu bewertende Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab einem

Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Die Studie entspricht hinsichtlich der Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis), der Beobachtungsdauer (52 Wochen) und der Art der Intervention (Secukinumab und Etanercept) den Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzens im relevanten Anwendungsgebiet. Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg Secukinumab; 25 bis < 50 kg: 75 mg Secukinumab; \geq 50 kg: 150 mg Secukinumab) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg Secukinumab; 25 bis < 50 kg: 150 mg Secukinumab; \geq 50 kg: 300 mg Secukinumab).

Im vorliegenden Dossier werden neben der Hauptanalyse drei Sensitivitätsanalysen (bezeichnet als Sensitivitätsanalysen A, B und C) dargestellt. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Hauptanalyse herangezogen, die die gesamte Studienpopulation gemäß Studienbericht umfasst. Diese Population war auch Gegenstand des Beratungsgesprächs (2). Die Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich dargestellt, da einige Patienten im Etanercept-Arm nicht entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Damit soll außerdem gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist. Im Folgenden werden Definition und Zielsetzung der einzelnen Analysen näher erläutert.

Etanercept ist gemäß Fachinformation nur nach Versagen oder bei Unverträglichkeit einer anderen systemischen Therapie oder einer Lichttherapie zugelassen. Die gesamte Studienpopulation umfasst jedoch auch Patienten ohne Versagen einer systemischen Therapie oder Lichttherapie. Bei Ausschluss dieser Patienten ohne Versagen einer systemischen Therapie oder Lichttherapie aus der Analyse stehen für die Auswertungen weniger Patientendaten zur Verfügung. Dies führt zu einem Verlust der statistischen Power. Um diesen Verlust auszugleichen, wurden für die Auswertung der Patientenpopulation, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten (Sensitivitätsanalyse B) die Patienten, die von Studienbeginn an Secukinumab erhielten (primäre Secukinumab-Arme) mit den Patienten zusammengefasst werden (gepoolte Analyse), die nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt wurden (sekundäre Secukinumab-Arme). Das Datenpooling ist zulässig, da auch die Zuweisung der Placebo-Patienten nach Woche 12 in die Gruppe mit niedriger bzw. hoher Secukinumab-Dosis randomisiert erfolgte und die Parallelität des Behandlungsverlaufs durch eine Auswertung ab Woche 1 gewährleistet wurde.

Mit Hilfe eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde überprüft, dass durch diesen Datenpooling-Ansatz das Studienergebnis nicht verzerrt wird. Hierfür wurde das Datenpooling auf die Gesamtpopulation angewendet (Sensitivitätsanalyse A). Diese Sensitivitätsanalyse A lieferte mit der Hauptanalyse konsistente Ergebnisse. Der Datenpoolingansatz konnte daher auf die Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit einer vorherigen systemischen Therapie oder Lichttherapie angewendet werden (Sensitivitätsanalyse B). Die Sensitivitätsanalyse B lieferte Ergebnisse zur Patientenpopulation, die die Kriterien für eine Behandlung mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten. Zusätzlich wurde die Sicherheit und Verträglichkeit in dieser Subpopulation ohne den Datenpoolingansatz

ausgewertet, um sicherzugehen, dass der spätere Therapiebeginn bei sekundären Secukinumab-Patienten und die daher geringfügig geringere Behandlungsdauer zu keiner relevanten Verzerrung in der UE-Häufigkeit geführt hat (Sensitivitätsanalyse C). Tabelle 4-166 enthält eine Übersicht zur Definition und Zielsetzung der im Dossier dargestellten Haupt- bzw. Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-166: Im Dossier dargestellte Haupt- und Sensitivitätsanalysen

Bezeichnung	Definition	Ziel
Hauptanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation der Studie (Full Analysis Set) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptauswertung zur Bewertung des Zusatznutzens
Sensitivitätsanalyse A	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation mit Datenpooling der primären und sekundären Secukinumab-Patienten^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse bei Anwendung des Datenpoolingansatzes^a
Sensitivitätsanalyse B	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie mit Datenpooling^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Patienten, die die Kriterien für eine Behandlung der Patienten mit Etanercept gemäß Fachinformation erfüllten
Sensitivitätsanalyse C ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie ohne Datenpooling 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung auf Verzerrung in der UE-Häufigkeit durch den späteren Therapiebeginn bei sekundären Secukinumab-Patienten und die daher geringfügig geringere Behandlungsdauer

a: Der Datenpoolingansatz war nötig um den Verlust der statistischen Power auszugleichen, der bei der Auswertung der Subpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie entstand.

b: Primäre Secukinumab-Patienten erhielten von Studienbeginn an Secukinumab, sekundäre Secukinumab-Patienten wurden nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt.

c: Es wurden nur Sicherheit und Verträglichkeit ausgewertet.

Für die dem Dossier zugrundeliegenden Analysepopulationen wurden relevante Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Todesfälle), *Morbidität* (BSA, PASI, IGA mod 2011), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* (CDLQI) sowie *Sicherheit und Verträglichkeit* (unerwünschte Ereignisse, Entwicklungsstatus) berichtet. Die gewählten Endpunkte sind patientenrelevant.

Die Studie CAIN457A2310 umfasste nur Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, das Anwendungsgebiet schließt jedoch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein. Die Subgruppenanalyse anhand des PASI-Scores ergab keinen Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch die Krankheits schwere im Hinblick auf die Wirksamkeit. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit ergab sich zwar ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation bei der Auswertung der schweren UE (niedrigere Inzidenz schwerer UE bei Patienten mit höherem PASI), die Ereigniszahl ist insgesamt aber sehr niedrig,

so dass eine tatsächliche Effektmodifikation hier nicht anzunehmen ist. Da sich kein Einfluss der Krankheitsschwere auf die Ergebnisse beobachten lässt, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungseffekte bei Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis auf Patienten mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis übertragbar sind.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig. Aus Sicht von Novartis bleiben die interne und externe Validität der Studie CAIN457A2310 auch trotz der aufgetretenen Protokollverletzung während der Phase der Re-Randomisierung (fehlerhafte Medikamentenzuweisung im Secukinumab-Arm während der Umstellung von Placebo-Patienten auf Secukinumab nach Woche 12) gewährleistet. In die Analyse zur Bewertung des Zusatznutzens wurden daher alle Patienten gemäß dem ITT-Prinzip eingeschlossen. Es ist unwahrscheinlich, dass die Protokollverletzung einen Einfluss auf den zu analysierenden Auswertungszeitpunkt hat, da der zeitliche Abstand zum bewertungsrelevanten Auswertungszeitpunkt von 52 Wochen als ausreichend groß eingestuft wird, um eine Beeinflussung der Behandlungseffekte unwahrscheinlich zu machen.

Abschließende Bewertung

Die Studie CAIN457A2310 ist für das zu bewertende Anwendungsgebiet aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens.

Es wurden patientenrelevante Endpunkte zur *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität* sowie zur *Sicherheit und Verträglichkeit* erhoben. Die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte sind valide. Das Verzerrungspotenzial war studienspezifisch und auf Endpunktebene niedrig.

Die Aussagekraft der oben genannten RCT ist somit 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.

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.

Der medizinische Nutzen von Secukinumab in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

In der Zusammenschau der im Modul 4 E dargestellten Ergebnisse ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept.

Der medizinische Zusatznutzen wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept anhand der Studie CAIN457A2310 (Evidenzstufe 1b) bewertet (2). Die Studie ist aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist studienspezifisch und auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Damit liefert die Studie eine hohe Aussagekraft und ist für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Secukinumab im hier relevanten Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen) geeignet.

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie CAIN457A2310 traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Secukinumab und Etanercept zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- **BSA:**
Unter Therapie mit Secukinumab in der hohen Dosierung erreichten 2,21-mal mehr Patienten eine BSA-0%-Response als unter Etanercept. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,018$).
- **PASI:**
Unter Secukinumab erreichten die Patienten eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des mittleren PASI-Scores als unter Etanercept. Dies gilt sowohl für die niedrige als auch die hohe Dosierung von Secukinumab (MW-Differenzen: -3,57; $p = 0,045$ bzw. -4,00; $p = 0,025$). Patienten, die mit der niedrigen Dosis Secukinumab behandelt wurden, erreichten statistisch signifikant häufiger eine PASI50- und PASI90-Response im Vergleich zu Etanercept. So wurde eine PASI90-Response 1,43-mal häufiger ($p = 0,041$) und eine PASI50-Response 1,14-mal häufiger ($p = 0,047$) erreicht. Patienten, die mit der hohen Dosis Secukinumab behandelt wurden, erreichten statistisch signifikant häufiger eine PASI 90- und PASI100-Response im Vergleich zu Etanercept. So wurde eine PASI100-Response bei 2,13-mal mehr Patienten erreicht ($p = 0,024$) und eine PASI90-Response 1,54-mal häufiger ($p = 0,010$) erreicht.

Tabelle 4-167: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (Hauptanalyse)

CAIN457A2310		Secukinumab vs. Etanercept ^a	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
BSA-Veränderung seit Studienbeginn	SEC niedrige Dosis	MW-Differenz = -3,69 [-9,68; 2,29]	0,226
	SEC hohe Dosis	MW-Differenz = -3,62 [-9,59; 2,36]	0,236
BSA-0%-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,84 [0,92; 3,669]	0,084
	SEC hohe Dosis	RR = 2,21 [1,14; 4,29]	0,018
PASI-Veränderung seit Studienbeginn	SEC niedrige Dosis	MW-Differenz = -3,57 [-7,05; -0,08]	0,045
	SEC hohe Dosis	MW-Differenz = -4,00 [-7,49; -0,50]	0,025
PASI50-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,14 [1,00; 1,30]	0,047
	SEC hohe Dosis	RR = 1,11 [0,96; 1,28]	0,154
PASI75-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,23 [0,98; 1,54]	0,074
	SEC hohe Dosis	RR = 1,25 [1,00; 1,57]	0,054
PASI90-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,43 [1,02; 2,02]	0,041
	SEC hohe Dosis	RR = 1,54 [1,11; 2,15]	0,010
PASI100-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,76 [0,88; 3,49]	0,108
	SEC hohe Dosis	RR = 2,13 [1,11; 4,10]	0,024
PASI-Rebound zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 0,20 [0,01; 4,04]	0,293
	SEC hohe Dosis	RR = 0,20 [0,01; 4,04]	0,293
IGA-mod-0/1-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,28 [0,93; 1,77]	0,135
	SEC hohe Dosis	RR = 1,34 [0,98; 1,85]	0,070

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

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

Quelle: Abschnitt 4.3.1.3

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-168: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Hauptanalyse; altersunabhängig)

CAIN457A2310		Secukinumab vs. Etanercept ^a	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
CDLQI-Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	MW-Differenz = -0,93 [-2,99; 1,12]	0,372
	SEC hohe Dosis	MW-Differenz = -0,44 [-2,50; 1,61]	0,671
CDLQI-0/1-Response zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 1,02 [0,68; 1,55]	0,908
	SEC hohe Dosis	RR = 1,26 [0,87; 1,83]	0,228

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab.
a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; ≥ 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; ≥ 50 kg: 300 mg).
Quelle: Abschnitt 4.3.1.3

Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse:
Die Auswertungen der Gesamtraten der UE sowie der UE von besonderem Interesse zeigten im relativen Risiko keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Secukinumab und Etanercept. Auch die Auswertungen der UE und SUE nach Schweregrad und SOC/PT ergaben keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.
- Entwicklungsstatus (Tanner-Score):
Hinsichtlich des Entwicklungsstatus der Patienten wurde weder zu Beginn noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Secukinumab und Etanercept beobachtet.

Tabelle 4-169: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus (Hauptanalyse)

CAIN457A2310		Secukinumab vs. Etanercept ^a	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
UE-Gesamtraten			
UE	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
UE ohne krankheits-spezifische Ereignisse	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 1,03 [0,85; 1,24]	1,000
SUE	SEC niedrige Dosis	RR = 0,62 [0,16; 2,40]	0,712
	SEC hohe Dosis	RR = 0,82 [0,24; 2,84]	1,000
SUE ohne krankheits-spezifische Ereignisse	SEC niedrige Dosis	RR = 0,62 [0,16; 2,40]	0,712
	SEC hohe Dosis	RR = 0,82 [0,24; 2,84]	1,000
Schwere UE	SEC niedrige Dosis	RR = 0,26 [0,03; 2,19]	0,359
	SEC hohe Dosis	RR = 0,77 [0,18; 3,22]	1,000
Schwere UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse	SEC niedrige Dosis	RR = 0,26 [0,03; 2,19]	0,359
	SEC hohe Dosis	RR = 0,77 [0,18; 3,22]	1,000
Studienabbruch aufgrund von UE	SEC niedrige Dosis	RR = n. b. (Keine Ereignisse)	n. b.
	SEC hohe Dosis	RR = 3,07 [0,13; 73,28]	0,494
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,07; 15,83]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 1,03 [0,07; 15,83]	1,000
UE von besonderem Interesse^b			
Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied			
UE nach SOC und PT^b			
Keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied			

Entwicklungsstatus			
Tanner-Score ≥ 2 zu Studienbeginn	SEC niedrige Dosis	RR = 1,03 [0,88; 1,20]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 0,89 [0,72; 1,09]	0,378
Tanner-Score ≥ 2 zu Woche 52	SEC niedrige Dosis	RR = 0,98 [0,86; 1,10]	1,000
	SEC hohe Dosis	RR = 0,88 [0,75; 1,04]	0,260
KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>] RR: Relatives Risiko; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class nach MedDRA [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. a: Der Vergleich von Secukinumab gegenüber Etanercept erfolgte für die Behandlungsgruppe mit niedriger Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 75 mg; \geq 50 kg: 150 mg) und für die Behandlungsgruppe mit hoher Secukinumab-Dosis (< 25 kg: 75 mg; 25 bis < 50 kg: 150 mg; \geq 50 kg: 300 mg). b: Nur Ereignisse mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied werden angegeben. 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, Gewicht, Region, Krankheitsschwere und Vorbehandlungsstatus (Tabelle 4-170). 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 4-170: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Hauptanalyse (statistisch signifikante Interaktionstests)

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
BSA			
Gewicht		< 50 kg	\geq 50 kg
BSA-0%-Response	p = 0,011		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
PASI			
Region		Europa	Andere als Europa
PASI-Veränderung	p = 0,046		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	=

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Gewicht		< 50 kg	≥ 50 kg
PASI100-Response	p = 0,014		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	+
UE			
Geschlecht		Männlich	Weiblich
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,020		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
Krankheitsschwere		PASI ≤ Median	PASI > Median
Schwere UE	p = 0,047		
SEC niedrig vs. ETA		=	+
SEC hoch vs. ETA		=	=
Region		Männlich	Weiblich
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,028		
SEC niedrig vs. ETA		=	=
SEC hoch vs. ETA		=	=
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>].			
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 ≥ 0,05).			
– Secukinumab signifikant unterlegen (p < 0,05).			

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen dienen dazu, aufzuzeigen, dass der Effekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist und gleichermaßen zu beobachten ist, wenn das Anwendungsgebiet der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept berücksichtigt wird. Die Sensitivitätsanalysen sind mit den Auswertungen der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) konsistent.

- Insbesondere zeigt die Sensitivitätsanalyse A, dass ein Pooling der primären und sekundären Secukinumab-Patienten die Ergebnisse auf Endpunktebene nicht grundlegend verändert. Die Richtung der Behandlungseffekte bleibt in allen Endpunkten erhalten, das Ausmaß der Behandlungseffekte ähnlich.

- Aus der Sensitivitätsanalyse B ist abzuleiten, dass der Behandlungsvorteil von Secukinumab auch bei Patienten besteht, die auf eine vorherige systemische Therapie oder Lichttherapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen hatten (Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets von Etanercept). Für diese Analyse wurden primäre und sekundäre Secukinumab-Patienten gepoolt. Der Pooling-Ansatz verzerrt die Ergebnisse auf Endpunkteben nicht, wie bereits durch die Sensitivitätsanalyse A im Vergleich zur Hauptanalyse demonstriert wurde.
- Die Sensitivitätsanalyse C zeigt, dass das in der Sensitivitätsanalyse B angewendete Pooling außerdem keine Verzerrung auf Ebene der Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bewirkt.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass der beobachtete Behandlungseffekt von Secukinumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen

Tabelle 4-171: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Hauptanalyse)

Endpunkt	Zusatznutzen Secukinumab vs. Etanercept	
	SEC niedrig	SEC hoch
Mortalität		
• Todesfälle gesamt ^a	=	=
Morbidität		
• BSA-Veränderung	=	=
• BSA-0%-Response	=	+
• PASI-Veränderung	+	+
• PASI50-Response	+	=
• PASI75-Response	=	=
• PASI90-Response	+	+
• PASI100-Response	=	+
• PASI-Rebound	=	=
• IGA-mod-0/1-Response	=	=

Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• CDLQI-Veränderung	=	=
• CDLQI-0/1-Response	=	=
UE		
• UE / SUE / Schwere UE / Abbrüche	=	=
• UE von besonderem Interesse	=	=
• UE nach SOC und PT	=	=
Entwicklungsstatus		
• Tanner-Score ≥ 2 zu Studienbeginn	=	=
• Tanner-Score ≥ 2 zu Woche 52	=	=
BSA: Body Surface Area [<i>Betroffene Körperoberfläche</i>]; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: Preferred Term nach MedDRA [<i>Vorzugsbenennung</i>]; SEC: Secukinumab; SOC: System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		
a: Es sind keine Todesfälle aufgetreten.		
+ Vorteil von Secukinumab.		
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungen.		
– Nachteil für Secukinumab.		

- Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen Secukinumab und Etanercept zu beobachten. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.
- Secukinumab zeigte in der hohen Dosierung bei statistisch signifikant mehr Patienten eine vollständige Reduktion der *Betroffenen Körperoberfläche (BSA)*.
- In der Auswertung des *PASI-Scores* zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion unter Secukinumab in beiden Dosierungen und eine statistisch signifikant verbesserte *PASI50- und PASI90-Response* bei Patienten unter der niedrigen Dosierung sowie eine statistisch signifikant verbesserte *PASI90- und PASI100-Response* bei Patienten unter der hohen Dosierung.
- In der Auswertung der *IGA-mod-0/1-Response* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.
- In der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
- In der *Sicherheit und Verträglichkeit* (unerwünschte Ereignisse und Entwicklungsstatus) zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Secukinumab gegenüber Etanercept.

- Die Subgruppenanalysen ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Region, Gewicht oder Vorbehandlungsstatus.

Die Aussagekraft der randomisierten kontrollierten Studie, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch; die Ergebnisse sind für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Die Studie CAIN457A2310 umfasste nur Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, das Anwendungsgebiet umfasst jedoch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Subgruppenanalyse anhand des PASI-Scores ergab keinen Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere im Hinblick auf die Wirksamkeit. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit ergab sich zwar ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation bei der Auswertung der schweren UE (niedrigere Inzidenz schwerer UE bei Patienten mit höherem PASI), die Ereigniszahl ist insgesamt aber sehr niedrig, so dass eine tatsächliche Effektmodifikation hier nicht anzunehmen ist. Da sich kein Einfluss der Krankheitsschwere auf die Ergebnisse beobachten lässt, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungseffekte bei Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis auf Patienten mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis übertragbar sind. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der Studie 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 und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Diese „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie die „für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ zeigt sich in der Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Etanercept insbesondere in den signifikant höheren Anteilen an Patienten, die eine (fast) vollständige Symptomfreiheit erreichen (PASI90/100-Response).

Auf Basis der beobachteten Vorteile in etablierten Maßen der Krankheitsaktivität 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.

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 4-172: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 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. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2019-B-045. 2019.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 322. Secukinumab-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 28.08.2015. 2015.
4. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. 2017.
5. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
6. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*. 2003;14(3):158-65.
7. 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.
8. Callis Duffin K. AA, Mease PJ., Psoriasis and Psoriatic Arthritis Video Project: An Update from the 2012 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2013;40(8).
9. AWMF. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. 2019.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). 17. August 2017. 2017.
11. 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). 17. August 2017. 2017.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 350. 2015.
13. PBAC, „ Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. 5.22 Secukinumab. 2015.
14. Scottish Medicines Consortium. secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15). 2015.
15. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Cosentyx (sekukinumab). 2015.
16. Langley RG, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. The Journal of dermatological treatment. 2013.
17. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. The British journal of dermatology. 1995;132(6):942-9.
18. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MK, Finlay AY. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. The British journal of dermatology. 2013;169(4):734-59.
19. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A, Globe D, Patel V, Orlow SJ. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2011;64(1):64-70.
20. Novartis. CAIN457A2310 - A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single-blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis (Clinical Study Report; Week 24 Analysis). 2019.
21. Novartis. Amendment 1 to CAIN457A2310 (Week 24 Analysis) - A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single-blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis. 2020.
22. Novartis. CAIN457A2310 - A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single-blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis (Clinical Study Report; Week 52 Analysis). 2020.
23. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. Am Fam Physician. 1999;60(1):209-18, 23-4.
24. United Nations. Geographic regions. 2020 [Zuletzt aktualisiert 2020; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>
25. clinicaltrials.gov. NCT02471144 - Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis (CAIN457A2310). Studienregistereintrag: clinicaltrials.gov. 2020 [Zuletzt aktualisiert 03.03.2020; abgerufen am 05.07.2020]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471144>
26. ICTRP. NCT02471144 - Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis (CAIN457A2310). Studienregistereintrag: ICTRP. 2020 [Zuletzt aktualisiert 03.03.2020; abgerufen am 05.07.2020]; Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471144>

27. ICTRP. 2014-005663-32 - Study of efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with severe plaque psoriasis. Studienregistereintrag: ICTRP. 2020 [Zuletzt aktualisiert 11.03.2020; abgerufen am 05.07.2020]; Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005663-32-LV>
28. ICTRP. JPRN-JapicCTI-163284 - Study of efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with severe plaque psoriasis. Studienregistereintrag: ICTRP. 2019 [Zuletzt aktualisiert 05.11.2019; abgerufen am 05.07.2020]; Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163284>
29. EU Clinical Trials Register. 2014-005663-32 - Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis (CAIN457A2310). Studienregistereintrag: EU Clinical Trials Register. 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.12.2015; abgerufen am 05.07.2020]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005663-32.
30. Biermann M, Melzer N, Multmeier J, editors. Prevalence and biological treatment of psoriasis in children and adolescents in Germany. Poster 149. 49th Annual ESDR Meeting; 2019.
31. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. The British journal of dermatology. 2010;162(3):633-6.
32. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Kampfe S, Radtke MA, Gerdau-Heitmann C, Schicktanz C, Schafer I. Drug supply for children with psoriasis in Germany. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(8):751-5.
33. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. Pediatr Dermatol. 2014;31(1):8-13.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0. 2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

²¹ 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

Thema: Secukinumab: Randomisierte kontrollierte Studien zu Psoriasis bei Kindern

Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials
(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 01.07.2020		
Zeitsegment 1946 to June 30, 2020		
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp secukinumab	0
2	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	1098
3	1 or 2	1098
4	exp psoriasis/	39913
5	psoria*.mp.	54710
6	4 or 5	54710
7	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	4164133
8	exp child/	1902928
9	exp pediatrics/	57960
10	exp adolescent/	2019789
11	exp young adults/	840941
12	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	920592
13	or/7-12	4566599
14	randomized controlled trial.pt.	508638
15	placebo*.mp.	230165
16	randomized.mp.	846730
17	or/14-16	921047
18	3 and 6 and 13 and 17	10

Datenbank EMBASE		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 01.07.2020		
Zeitsegment 1974 to 2020 June 30		
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp secukinumab	3445
2	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	3613
3	(875356-43-7 or 875356-44-8).rn.	3050
4	or/1-3	3614
5	exp psoriasis/	86387
6	psoria*.mp.	93868
7	5 or 6	94965
8	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc*).mp.	3942900
9	exp child/	2597856
10	exp pediatrics/	105839
11	exp adolescent	1510991
12	exp young adults/	349757
13	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	455691
14	or/8-13	4435783
15	random*.tw.	1545875
16	placebo*.mp.	455000
17	double-blind*.tw.	210235
18	or/15-17	1800466
19	4 and 7 and 14 and 18	48

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 01.07.2020		
Zeitsegment 1991 – May 2020		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	856
2	exp psoriasis/	3266
3	psoria*.mp.	9106
4	2 or 3	9106
5	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc*).mp.	287461
6	exp child/	54864
7	exp pediatrics/	662
8	exp adolescent	103484
9	exp young adults/	65081
10	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	85735
11	or/5-10	333315
12	1 and 4 and 11	29

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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Thema: Secukinumab: Randomisierte kontrollierte Studien zu Psoriasis bei Kindern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.07.2020
Suchstrategie	(secukinumab OR cosentyx OR ain457 OR ain-457) AND (children OR paediatric OR paediatrics OR pediatric OR pediatrics OR juvenile OR adolescent OR adolescents OR adolescence) AND (psoriasis OR psoriatic)
Treffer	8

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	02.07.2020
Suchstrategie	Secukinumab AND children OR ain457 AND children OR ain-457 AND children OR cosentyx AND children OR Secukinumab AND paediatric OR ain457 AND paediatric OR ain-457 AND paediatric OR cosentyx AND paediatric OR Secukinumab AND pediatric OR ain457 AND pediatric OR ain-457 AND pediatric OR cosentyx AND pediatric OR Secukinumab AND juvenile OR ain457 AND juvenile OR ain-457 AND juvenile OR cosentyx AND juvenile
Treffer	31 Treffer, 10 Studien
Hinweis	<p>Von genanntem Ergebnis (02.07.2020) konnten – technisch bedingt durch eine Störung auf der Plattform - nur die 10 Hauptstudien geladen werden.</p> <p>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</p> <hr/> <p>Welcome to the WHO ICTRP</p> <p>Important information related to the COVID-19 outbreak!</p> <p>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.</p> <p>Click here to download all COVID-19 trials from the ICTRP database <small>csv, 10.97Mb</small> 3378 rows, updated on: 11 June 2020</p> <p>Click here to download all new/updated records from the ICTRP database</p> 

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.07.2020
Suchstrategie	(ain457 OR ain-457 OR "ain 457" OR secukinumab OR cosentyx) AND (psoriasis OR psoriatic) AND (child OR children OR paediatric OR pediatric OR paediatrics OR pediatrics OR adolescent OR adolescence OR adolescents OR infants OR juvenile)
Treffer	8

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet. Alle Treffer der Literaturrecherche wurden auf Abstract-Ebene ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	NCT03769168. Novartis Pharmaceuticals. An Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Patients With Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis Related Arthritis (ERA). Zuletzt aktualisiert: 12.03.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03769168	Andere Population
02	NCT03031782. Novartis Pharmaceuticals. Secukinumab Safety and Efficacy in JPsA and ERA. Zuletzt aktualisiert: 21.05.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03031782	Andere Population
03	NCT03668613. Novartis Pharmaceuticals. Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy of Secukinumab in Pediatric Patients of Age 6 to <18 Years, With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Zuletzt aktualisiert: 12.02.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03668613	Anderer Komparator
04	NCT02474069. Novartis Pharmaceuticals. Secukinumab Dosage Optimisation in Partial Responders With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. Zuletzt aktualisiert: 05.07.2019; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02474069	Andere Population
05	NCT03791060. Beth Israel Deaconess Medical Center. Secukinumab for NLD (Cosentyx) in Patients With Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum (NLD). Zuletzt aktualisiert: 24.04.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03791060	Andere Population

06	NCT00508547. Janssen Scientific Affairs, LLC. Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). Zuletzt aktualisiert: 11.06.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00508547	Anderer Population
07	NCT04414605. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. Oral Chinese Herbal Medicine Concurrent With Secukinumab for Severe Plaque Psoriasis. Zuletzt aktualisiert: 04.06.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04414605	Anderer Studientyp

ICTRP

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	EUCTR2017-004515-39-PL. Novartis Pharma AG. A randomized, open-label, multicenter trial to assess the efficacy of subcutaneous secukinumab after twelve weeks of treatment, and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Zuletzt aktualisiert: 10.12.2019; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004515-39-PL	Anderer Komparator
02	EUCTR2017-004515-39-ES. Novartis Pharma AG. A randomized, open-label, multicenter trial to assess the efficacy of subcutaneous secukinumab after twelve weeks of treatment, and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Zuletzt aktualisiert: 26.11.2018; Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004515-39-ES	Anderer Komparator
03	EUCTR2017-004515-39-BE. Novartis Pharma AG. A randomized, open-label, multicenter trial to assess the efficacy of subcutaneous secukinumab after twelve weeks of treatment, and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Zuletzt aktualisiert: 07.01.2019; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004515-39-BE	Anderer Komparator

04	NCT02044848. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized, Double-blind, Multiple Dose, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Efficacy of Secukinumab in Adult and Pediatric Patients With New-onset Type 1 Diabetes Mellitus(T1D). Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044848	Andere Population
05	NCT03668613. Novartis Pharmaceuticals. Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy of Secukinumab in Pediatric Patients of Age 6 to <18 Years, With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Zuletzt aktualisiert: 24.02.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668613	Anderer Komparator
06	NCT03769168. Novartis Pharmaceuticals. An Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Patients With Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis Related Arthritis (ERA). Zuletzt aktualisiert: 12.03.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769168	Andere Population
07	NCT03031782. Novartis Pharmaceuticals. 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-related Arthritis. Zuletzt aktualisiert: 01.06.2020; abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769168	Andere Population

EU-CTR

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	2014-004798-17. Universitätsklinikum Erlangen. 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). Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004798-17	Andere Population
02	2018-002521-30. Novartis Pharma AG. 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 Psoriatic Arthritis and	Andere Population

	Enthesitis Related Arthritis. Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002521-30	
03	2017-004515-39. Novartis Pharma AG. A randomized, open-label, multicenter trial to assess the efficacy of subcutaneous secukinumab after twelve weeks of treatment, and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004515-39	Anderer Komparator
04	2016-003761-26. Novartis Pharma AG. 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-related arthritis. Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003761-26	Andere Population
05	2018-004724-11. Erasmus Medical Center. 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 randomised controlled trial. Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004724-11	Andere Population
06	2017-003784-35. UCB Biopharma SPRL. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003784-35	Andere Population
07	2017-002793-39. Universitätsklinikum Erlangen. Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPSA_BB. Abgerufen am: 05.07.2020; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39	Andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-173 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 4-173 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAIN457A2310

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der vorliegenden Studie ist der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von Secukinumab gegenüber Placebo zu Woche 12, basierend auf der PASI75-Response und einer IGA-mod-0/1-Response, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die aus folgenden Gründen für eine systemische Therapie geeignet sind: (1) Symptome mit topischer Behandlung nur unzureichend kontrolliert oder (2) fehlendes Ansprechen oder Unverträglichkeit vorheriger systemischer Behandlung und/oder UV-Therapie.</p> <p>Darüber hinaus werden in dieser Studie die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab im Vergleich mit Etanercept in dieser pädiatrischen Altersgruppe untersucht.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die vorliegende Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis war multizentrisch, randomisiert, doppelt-verblindet sowie placebo- und aktivkontrolliert (Etanercept im einfach verblindeten Arm).</p> <p>In einem zweistufigen Ansatz wurden zwei Altersgruppen untersucht: Lebensalter von 12 bis < 18 Jahren und von 6 bis < 12 Jahren. Die Rekrutierung von Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren begann nach positiver Empfehlung durch ein unabhängiges externes Data Monitoring Committee (DMC). Dieses hatte die Daten von ungefähr 80 Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) geprüft, die über 28 Wochen behandelt worden waren (davon ungefähr 40 mit Secukinumab). Währenddessen ging die Rekrutierung von Jugendlichen weiter.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 in einen der folgenden Studienarme randomisiert: Secukinumab in niedriger Dosierung, Secukinumab in hoher Dosierung, Etanercept oder Placebo. Die in die Secukinumab-Behandlungsarme (hohe oder niedrige Dosierung) randomisierten Patienten erhielten eine gewichtsabhängige Dosierung (< 25 kg; 25 bis < 50 kg; ≥ 50 kg).</p> <p>Die Studie umfasste fünf Phasen: Screening (bis zu vier Wochen); Induktion (zwölf Wochen), Erhaltung (40 Wochen), Extensionsbehandlung (184 Wochen) sowie eine Follow-up-Phase (16 Wochen).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>In Amendment 2 wurde das Einschlusskriterium 5 geändert, um es an den mit dem Pädiatrischen Komitee der Europäischen Arzneimittelbehörde (PDCO der EMA) vereinbarten Text anzupassen.</p> <p>Amendment 3 beinhaltet eine zusätzliche Interimsanalyse vor der Analyse zu Woche 24, und zwar sobald ausreichende Sicherheitsdaten und Daten zur Pharmakokinetik gesammelt worden waren. Ziel war eine Einreichung klinischer Daten bei Zulassungsbehörden der Länder, die extrapolierte Daten akzeptierten, um Secukinumab früher für pädiatrische Patienten verfügbar zu machen. Aufgrund der schnelleren Patientenrekrutierung in den auf das Amendment folgenden Monaten wurde diese Zusatzanalyse nicht vorgenommen. Die Einreichung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		pädiatrischen Daten erfolgte gemäß dem ursprünglichen Plan basierend auf der Analyse zu Woche 24.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zum Screening musste die schriftliche Einwilligungserklärung und die Zustimmung der Eltern (Alter nach den gesetzlichen Bestimmungen des jeweiligen Landes) vorliegen. Patienten, die während der Studie das Mündigkeitsalter (gemäß Gesetzgebung des jeweiligen Landes) erreichten, mussten ebenfalls die Einwilligungserklärung unterschreiben. 2. Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung ein Lebensalter von 6 bis <18 Jahren haben. <ol style="list-style-type: none"> a) Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden von Studienbeginn an eingeschlossen. b) Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren wurden nach der positiven Empfehlung des DMC eingeschlossen. 3. Schwere Plaque-Psoriasis gemäß folgender Kriterien: PASI-Score ≥ 20 und IGA-mod-Score von 4 sowie eine betroffene Körperoberfläche (BSA) $\geq 10\%$. 4. Krankheitsgeschichte einer Plaque-Psoriasis über mindestens drei Monate. 5. Patienten wurden von den Prüfern aufgrund folgender Kriterien als Kandidaten für eine systemische Therapie eingestuft: <ol style="list-style-type: none"> (1) unzureichende Kontrolle der Symptome unter topischer Therapie oder (2) fehlendes Ansprechen oder Unverträglichkeit vorheriger systemischer Behandlung und/oder UV-Therapie. <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Psoriasis-Arten mit Ausnahme des chronischen Plaque-Typs (z. B. Psoriasis pustulosa, Erythrodermische Psoriasis und Psoriasis Guttata). 2. Medikamenteninduzierte Psoriasis (z. B. Neuauftreten oder aktuelle Exazerbation aufgrund von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium). 3. Fortwährende Anwendung unzulässiger Behandlungen. 4. Vorherige Exposition mit Secukinumab oder anderem Biologikum, das direkt auf IL-17 oder den IL-17-Rezeptor wirkt, oder mit Etanercept. 5. Anwendung einer anderen Studientherapie binnen vier Wochen vor Randomisierung oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten der Studientherapie (je nachdem, was länger dauert). 6. Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen oder Anaphylaxie aufgrund von Biologika (humaner monoklonaler Antikörper oder löslicher Rezeptor). 7. Schwangere oder stillende (laktierende) Mädchen/Frauen; definiert als Zustand nach Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven hCG-Labortest. 8. Patientinnen (< 18 Jahre) in gebärfähigem Alter (Menarche oder Auftreten der Menarche während der Studie), die der Abstinenz nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugestimmt hatten oder im Falle von sexueller Aktivität der Anwendung von Verhütungsmethoden nicht zugestimmt hatten.</p> <p>9. Gebärfähige Patientinnen, die während der Studie ≥ 18 Jahre alt wurden (Frauen, die körperlich in der Lage waren, schwanger zu werden) außer bei Anwendung effektiver Verhütungsmethoden. Dies gilt während der Anwendung der Studienbehandlung bzw. bis mindestens 16 Wochen nach Absetzen der Studienbehandlung oder auch länger (sofern eine regionale Zulassung dies vorschreibt; z. B. 20 Wochen in der EU).</p> <p>10. Aktive andauernde entzündliche Erkrankung (außer Psoriasis), wodurch die Bewertung des Nutzens von Secukinumab und/oder Etanercept hätte beeinflusst sein können.</p> <p>11. Metabolische, hämatologische, renale, hepatische, pulmonale, neurologische, endokrine, kardiale, infektiöse oder gastrointestinale Grunderkrankungen (Aufzählung nicht vollständig), die nach Meinung des Prüfarztes das Immunsystem des Patienten deutlich schwächen und/oder durch die der Patient ein nicht akzeptables Risiko eingeht, wenn er sich einer immunmodulatorischen Therapie unterzieht.</p> <p>12. Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (bereits im Vorfeld vorhanden oder kürzlich aufgetreten), gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> <p>13. Patienten, die beim Screening einen eGFR-Wert (Glomerular Filtration Rate) von < 60 ml/min/1,73 m² aufwiesen (geschätzt mittels der Schwartz-Formel). Die Bewertung konnte einmal wiederholt werden, und zwar nach zwei Tagen oder später. Falls der eGFR-Wert ≥ 60 lag, konnte der Patient nach Ermessen des Prüfarztes eingeschlossen werden.</p> <p>14. Patienten mit folgenden Werten beim Screening: Gesamtzahl weißer Blutkörperchen von $< 2.500/\mu\text{l}$; Blutplättchenzahl von $< 100.000/\mu\text{l}$; Neutrophilenzahl von $< 1.500/\mu\text{l}$ oder Hämoglobin von $< 8,5/\mu\text{l}$.</p> <p>15. Bestehende Infektionen, insbesondere Tuberkulose. Eine Röntgenuntersuchung oder ein MRT (bei vorab bestimmten Studienzentren) können als Teil des Screening-Prozederes vorgenommen werden, sofern es für den Patienten gerechtfertigt ist und im Ermessen des Prüfarztes liegt.</p> <p>16. Aktive systemische Infektionen in den letzten zwei Wochen vor der Randomisierung (Ausnahme: gewöhnliche Erkältung) sowie sämtliche regelmäßig wiederkehrende Infektionen.</p> <p>17. Nach Ermessen des Prüfarztes bzw. des Personals des Studienzentrums wurden beurteilt: Patienten, die in Länder mit vorherrschenden Mykosen gereist waren oder sich dort aufgehalten hatten (so etwa: Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose) sowie Patienten mit zugrundeliegenden Krankheiten, die sie für Infektionen anfällig machen können (so etwa fortgeschrittener oder mangelhaft kontrollierter Diabetes).</p> <p>18. Historie einer bestehenden, chronischen oder wiederkehrenden Infektionskrankheit oder Nachweis einer Tuberkulose-Infektion zum Zeitpunkt des Screenings, bestätigt durch einen positiven QuantiFERON TB-Gold-Test (QFT).</p> <p>Patienten mit positivem QFT-Test konnten an der Studie teilnehmen, sofern weitere Untersuchungen (gemäß regionalen Verfahren oder Richtlinien) eindeutig bestätigt haben, dass beim Patienten keine Tuberkulose bestand. Bestätigte sich das Vorliegen einer latenten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tuberkulose, musste vor der Randomisierung die Behandlung gemäß der jeweiligen Länderrichtlinien eingeleitet und aufrechterhalten werden.</p> <p>19. Beim Screening bekannte HIV-Infektionen, Hepatitis B oder Hepatitis C.</p> <p>20. Historie einer lymphoproliferativen Erkrankung oder irgendeine bekannte Malignität oder Historie einer Malignität in irgendeinem Organsystem in den letzten fünf Jahren vor dem Screening.</p> <p>21. Geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Studiendauer oder binnen sechs Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>22. Jede medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die es dem Patienten nach Ansicht der Prüfarztes nicht möglich machte, das Protokoll einzuhalten oder die Studie protokollgemäß abzuschließen.</p> <p>23. Überempfindlichkeit oder Allergie auf irgendeinen Bestandteil der Studienbehandlung, einschließlich Etanercept.</p> <p>24. Historie oder Nachweis eines bestehenden Alkohol- oder Drogenmissbrauchs in den letzten 24 Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>25. Patienten, die nicht gewillt waren, ihre Exposition gegenüber UV-Licht im Studienverlauf einzuschränken (z. B. Sonnenbaden und/oder Verwendung von Bräunungsgeräten).</p> <p>26. Kein Einverständnis, sich wiederholten Venenpunktionen oder subkutanen Injektionen zu unterziehen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienzentren: Ägypten (2), Belgien (3), Deutschland (7), Estland (1), Frankreich (3), Guatemala (3), Israel (3), Italien (2), Japan (1), Kolumbien (2), Lettland (2), Polen (3), Rumänien (1), Russland (5), Spanien (3), Schweiz (1), Ungarn (3), Vereinigtes Königreich (1), Vereinigte Staaten (1).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Folgende Studienbehandlungen kamen zur Verwendung:</p> <p>Prüfpräparat: Secukinumab in Fertigspritzen (150 mg in 1,0 ml sowie 75 mg in 0,5 ml).</p> <p>Referenztherapien: Secukinumab-Placebo: Secukinumab-Placebo, verfügbar als Fertigspritzen mit 1 ml und 0,5 ml. Die Darreichungsform gleicht derjenigen der Secukinumab-Fertigspritzen. Etanercept als aktiver Komparator (kein Biosimilar).</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 in einen der folgenden Studienarme randomisiert: Secukinumab in niedriger Dosierung, Secukinumab in hoher Dosierung, Etanercept oder Placebo. Die in die Secukinumab-Behandlungsarme (hohe oder niedrige Dosierung) randomisierten Patienten erhielten eine gewichtsabhängige Dosierung (< 25 kg; 25 bis < 50 kg; ≥ 50 kg).</p> <p>Patienten in den zwei Secukinumab-Armen mit einem Gewicht von ≥ 50 kg erhielten 150 mg (in der Gruppe mit niedriger Dosierung) und 300 mg (Gruppe mit hoher Dosierung). Patienten in der Gewichtskategorie von 20 bis < 50 kg erhielten 75 mg (Gruppe mit niedriger Dosierung) und 150 mg (Gruppe mit hoher Dosierung); Patienten mit einem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gewicht von < 25 kg erhielten in beiden Dosierungsgruppen jeweils 75 mg. Um die Verblindung der Behandlung aufrechtzuerhalten, erhielten alle Patienten in den Secukinumab- oder Placebo-Armen bei jeder Dosisgabe zwei subkutane Injektionen. Die Ausnahme bildeten Patienten in der Gewichtskategorie < 25 kg, die nur eine Injektion erhielten, entweder 75 mg Secukinumab oder das passende Placebo. Patienten im Etanercept-Arm erhielten wöchentlich subkutan eine Dosis von 0,8 mg/kg Open-Label-Etanercept (bis maximal 50 mg).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p>Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab (in niedriger und hoher Dosis) bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis anhand der PASI75-Response und der IGA-mod-0/1-Response (co-primäre Endpunkte) zu Woche 12 im Vergleich mit Placebo.</p> <p>Sekundäre Zielsetzungen:</p> <p>Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab (niedriger und hohe Dosis) bei Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis anhand der PASI90-Response zu Woche 12 im Vergleich mit Placebo.</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis anhand des PASI 50 und des PASI 100 zu Woche 12 im Vergleich mit Placebo.</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis anhand des PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 und des IGA mod 2011 (0 oder 1) zu Woche 16 sowie im Zeitverlauf bis zu Woche 52.</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Secukinumab anhand der Veränderungen des PASI-Scores und des Scores im IGA mod 2011 zu Woche 12 im Vergleich mit Placebo sowie im Zeitverlauf bis zu Woche 52.</p> <p>Untersuchung der Behandlungseffekte unter Secukinumab anhand der Veränderungen des CDLQI im Vergleich mit Placebo zu Woche 12 sowie im Zeitverlauf bis zu Woche 52.</p> <p>Untersuchung der Behandlungseffekte unter Secukinumab anhand des Erreichens eines CDLQI von 0 oder 1 zu Woche 12 sowie im Zeitverlauf bis zu Woche 52.</p> <p>Bewertung der Behandlungseffekte unter Secukinumab zu Woche 12 und im Zeitverlauf bis zu Woche 52 bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis in der Anamnese unter Anwendung des CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).</p> <p>Untersuchung der klinischen Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab im Vergleich mit Placebo; erhoben anhand von Wachstum, Gewichtszunahme, Verträglichkeit der subkutanen Injektionen, Vitalparametern, klinischen Laborvariablen, EKGs und der Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Explorative Zielsetzungen:</p> <p>Beschreibung der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich mit Etanercept anhand des PASI 75, PASI 90, PASI 100 sowie des IGA mod 2011.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bewertung der Wirksamkeit von Secukinumab in Bezug auf den Wirkeintritt von Secukinumab im Vergleich mit Placebo und Etanercept.</p> <p>Beschreibung der Sicherheit von Secukinumab im Vergleich mit Etanercept.</p> <p>Bewertung des Auftretens von Rezidiven nach einer Secukinumab- bzw. einer Etanercept-Behandlung (während der Follow-up-Phase).</p> <p>Bewertung des Auftretens von Rebounds nach einer Secukinumab- bzw. Etanercept-Therapie (während der Follow-up-Phase).</p> <p>Bewertung der Auswirkung einer Secukinumab-Behandlung auf die körperliche Entwicklung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Hierbei kommen im Zeitverlauf die Tanner-Stadien (Teile I und II) zur Anwendung.</p> <p>Bewertung pharmakokinetischer Parameter.</p> <p>Untersuchung des Immunogenitätspotenzials von Secukinumab.</p> <p>Erhebung explorativer pharmakogenetischer Daten mit folgendem Ziel: Untersuchung individueller genetischer Variationen in Genen mit Relevanz für den Arzneistoffmetabolismus, die Psoriasis und den Zielpfad des Medikaments und deren Einfluss auf das Ansprechen auf Secukinumab.</p> <p>Bewertung der Langzeitwirkung von Secukinumab bei schwerer chronischer Plaque-Psoriasis anhand des PASI 50, 75, 90, 100 und der IGA-mod-0/1-Response nach Woche 52.</p> <p>Bewertung der Langzeitwirkung von Secukinumab bei schwerer chronischer Plaque-Psoriasis anhand des PASI-Score und des Scores im IGA mod 2011 nach Woche 52.</p> <p>Bewertung der klinischen Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab, erhoben anhand von Wachstum, Gewichtszunahme, Verträglichkeit der subkutanen Injektionen, Vitalparametern, klinischen Laborvariablen, EKGs und der Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse nach Woche 52.</p> <p>Untersuchung der Behandlungseffekte unter Secukinumab anhand der Veränderungen des CDLQI nach Woche 52.</p> <p>Untersuchung der Behandlungseffekte unter Secukinumab anhand des Erreichens des CDLQI von 0 oder 1 nach Woche 52.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 2 führte den CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) ein für Patienten mit Psoriasis-Arthritis in der Anamnese. Dies erfolgte auf Antrag der japanischen Gesundheitsbehörden. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Protokoll-Amendments waren nur vier Patienten randomisiert. Demzufolge war die Auswirkung dieser Aktualisierung auf die Patientenpopulation sehr begrenzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant war der Einschluss von ungefähr 160 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren, dabei gab es zwei Subgruppen: Lebensalter von 6 bis < 12 Jahren sowie 12 bis < 18 Jahre. Die Stratifizierung war geplant gemäß Alter (< 12 Jahre; ≥ 12 Jahre) und Gewicht (< 25 kg; 25 – < 50 kg; ≥ 50 kg). Beabsichtigt war, mindestens 30 Patienten in der Subgruppe der Patienten im Alter von < 12 Jahren einzuschließen. Der Einschluss von Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren erfolgte erst nach DMC-Genehmigung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Da zwei Dosisregime von Secukinumab hinsichtlich der co-primären Endpunkte (PASI75-Response und IGA-mod-0/1-Response zu Woche 12) getestet wurden, wurde der Fehler 1. Art für jeden Vergleich einseitig zu 1,25 % gesplittet. Mit 40 Patienten pro Gruppe und unter der Annahme einer Responder-Rate von 10 % bei der PASI75-Response und der IGA-mod-0/1-Response in der Placebogruppe, lag die Power für das Zeigen einer PASI75-Responder-Rate von 65 % und einer Responder-Rate von 45 % im IGA mod 2011 (0 oder 1) in den Secukinumab-Gruppen bei ungefähr 99 % für die PASI75-Response und bei ungefähr 88 % für die Response im IGA mod 2011, basierend jeweils auf dem Exakten Fisher-Test.</p> <p>Unter der Annahme einer Responder-Rate von 8 % in der Placebogruppe lag für den zweiten Endpunkt der PASI90-Response zu Woche 12 die Power für das Zeigen eines signifikanten Unterschiedes zwischen einer Secukinumab-Dosis und Placebo bei ungefähr 82 %. Dies galt unter der Annahme einer Responder-Rate von 39 % in den Secukinumab-Gruppen basierend auf dem Exakten Fisher-Test.</p> <p>Die angenommenen Responder-Raten basierten auf den Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer Erkrankung im Phase-III-Erwachsenenprogramm. Zu Woche 12 wurden bei Paller et al (2008) in der Placebogruppe PASI75-Responder-Raten von 11 % und PASI90-Responder-Raten von 7 % für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 17 Jahren berichtet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Sobald rund 80 Jugendliche 28 Behandlungswochen absolviert hatten (Dosisgabe bis zu Woche 24), wurde eine Interimsanalyse vorgenommen. Die Hauptdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden vom DMC (Data Monitoring Committee) überprüft. Der Einschluss der pädiatrischen Population im Alter von 6 bis < 12 Jahren durfte nur beginnen, sofern auf Basis der Empfehlung des DMC hierfür keine schwerwiegenden Bedenken bestanden.</p> <p>Eine weitere Interimsanalyse sollte planungsgemäß vorgenommen werden, sobald genügend Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik gesammelt worden waren. Die daraus geplante extrapolierende Analyse sollte die Basis für einen Zulassungsantrag sein, um eine frühere Verfügbarkeit von Secukinumab in solchen Ländern zu erreichen, die die Einreichung extrapolierter klinischer Daten erlauben. Diese Analyse wurde jedoch nicht durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 in einen der Behandlungsarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte nach Alter und Körpergewicht, die bei der Randomisierungsvisite erhoben wurden. Die Alterskategorien lauteten: „Alter < 12“ oder „Alter ≥ 12“. Die Gewichtskategorien lauteten: „Körpergewicht < 25 kg“; „25 kg ≤ Körpergewicht < 50 kg“ oder „Körpergewicht ≥ 50 kg“.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Zur Randomisierung (Visite 2) wurden alle geeigneten Patienten mittels IRT (Interactive Response Technology) auf einen der Behandlungsarme randomisiert. Das Fachpersonal des Studienzentrums nahm mit dem IRT Kontakt auf, nachdem bestätigt war, dass die Patienten gemäß Einschluss-/Ausschlusskriterien geeignet waren. Erfasst wurden die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Patientennummer, das Gewicht des Patienten sowie dessen Alter. Das IRT vergab an den Patienten eine Randomisierungsnummer. Patienten, die Secukinumab oder das Placebo zu Secukinumab erhielten, wurden darüber mit dem Behandlungsarm verknüpft; weiterhin wurde hierdurch eine eindeutige Medikamentennummer für die Abgabe des Studienmedikaments vergeben. Jeder Patient bekam bei der Arzneimittelvisite eine oder zwei Packungen der Medikation, abhängig von der Behandlungsgruppe oder der Behandlungsphase. Für die auf Etanercept randomisierten Patienten wurde die Medikation zentral von einem Auftragsforschungsinstitut vergeben oder im örtlichen Handel gekauft. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anrufer oder anderen Mitarbeitern des Studienzentrums nicht mitgeteilt.</p> <p>In dieser Studie führte ein Fehler in der IRT dazu, dass Patienten zusätzliche Injektionen erhielten. Der Dosierungsfehler trat nach der Erhebung des primären Endpunkts (Woche 12) auf. 36 Patienten, die den Secukinumab-Gruppen mit niedriger Dosis (16 Patienten) und hoher Dosis (20 Patienten) zugeordnet waren, wurden zusätzliche Injektionen der aktiven Medikation zu den Visiten in den Wochen 13, 14 und 15 verabreicht. Zu diesen Visiten sollten die Patienten der aktiven Behandlungsgruppen eigentlich Placebo-Injektionen erhalten, um damit die Verblindung aufrechtzuerhalten. Fünf Patienten aus der Gruppe Secukinumab in hoher Dosierung (25 – < 50 kg / 150-mg-Dosis) wurde bei diesen Visiten irrtümlich Secukinumab 150 mg verabreicht. 16 Patienten aus der Gruppe Secukinumab in niedriger Dosierung (≥ 50 kg / 150-mg-Dosis) erhielten zu diesen Visiten irrtümlich Secukinumab 300 mg. 15 Patienten aus der Gruppe Secukinumab in hoher Dosierung (≥ 50 kg / 300-mg-Dosis) erhielten zu diesen Visiten irrtümlich Secukinumab 300 mg.</p> <p>Der Vorfall wurde an die Prüfarzte und die Gesundheitsbehörden gemeldet und internen Novartis-Gremien vorgelegt. Von Seiten des IRT-Anbieters wurde ein Abhilfemaßnahmenplan aufgesetzt. Das nicht verblindete Gremium des DMC überprüfte die Daten der betroffenen Patienten ebenfalls und äußerte diesbezüglich keine Sicherheitsbedenken. Der Dosierungsfehler wird in weiteren Berichten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik berücksichtigt. Seine Auswirkungen auf die Studienergebnisse werden entsprechend bewertet und dokumentiert.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Um sicherzustellen, dass die Therapiezuordnung unverzerrt und für die Patienten und Prüfpersonal verblindet war, wurden die Randomisierungsnummern nach folgendem Vorgehen erstellt: Eine Randomisierungsliste der Patienten wurde durch den Anbieter des IRT erstellt, und zwar durch ein validiertes System, das automatisch die zufällige Zuordnung der Patientennummern zu den Randomisierungsnummern vornimmt. Diese Randomisierungsnummern wurden mit den verschiedenen Behandlungsarmen verknüpft, die wiederum mit den Medikationsnummern (für die Behandlungsarme Secukinumab und Secukinumab-Placebo) verknüpft wurden. Eine gesonderte Medikamentenliste wurde direkt durch das Novartis Drug Supply Management oder unter dessen Verantwortlichkeit angelegt. Hierbei kam ein validiertes System zum Einsatz, das automatisiert die zufällige Zuteilung der Medikamentennummer zu den Packungen vornahm, die das/die Studienmedikament(e) enthielt.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Der Secukinumab- und der Placebo-Arm waren doppelt verblindet (Patient, Prüfarzt, Gutachter) bis zum Datenbankschluss zur Analyse in Woche 52. Jedoch erfolgte eine Entblindung der PASI75-Responder unter Placebo, da diesen Patienten eine Fortsetzung der Studie in der Erhaltungsphase nicht möglich war; sie traten stattdessen direkt in die Follow-up-Phase nach Behandlungsende eintraten.</p> <p>Der Etanercept-Arm war einfach verblindet (der Endpunkterheber war verblindet), bis der Patient die Visite zu Woche 52 absolviert hatte und in die Follow-up-Phase eintrat. Das Personal des Studienzentrums (Ausnahme: Endpunkterheber), Patient und Studiensponsor waren gegenüber dem Etanercept-Arm über die gesamte Behandlungsdauer nicht verblindet.</p> <p>Nach dem Datenbankschluss der Interimsanalyse zu Woche 24 wurden vorab bestimmte Mitarbeiter des Studiensponsors entblindet, um Analysen vorzunehmen und den entsprechenden Studienbericht auszuarbeiten. Währenddessen blieben Patienten, Personal des Studienzentrums und die Endpunkterheber bis zum Datenbankschluss nach Woche 52 verblindet. Die entblindeten Novartis-Mitarbeiter durften weder weiter an der Studie mitwirken noch vertrauliche Behandlungsdaten an verblindetes Novartis-Personal einschließlich Studienmonitore weitergeben. Das verblindete Novartis-Team setzte die Studie über Woche 24 hinaus fort. Studienmonitore, Prüfer und Patienten blieben bis nach Datenbankschluss in Woche 52 verblindet.</p> <p>Jegliche Interimsdatenanalysen für das DMC oder jede andere Interimsanalyse, die während der Verblindungsphase dieser Studie durch Gesundheitsbehörden verlangt werden konnten, wurden ohne die Entblindung der Novartis-Mitarbeiter vorgenommen. Zur Verfügung gestellt wurden unverblindete Daten nur unabhängigen Einzelpersonen von Novartis oder dem Auftragsforschungsinstitut, die mit den Vorbereitungen der Interimsanalysen betraut waren und die nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Die co-primären Endpunkte zur Wirksamkeit waren die PASI75-Response zu Woche 12 und IGA-mod-0/1-Response zu Woche 12. Die Analyse der co-primären und der wesentlichen Sekundärvariablen basierte auf der FAS (Gesamtauswertungspopulation).</p> <p>Die getestete statistische Hypothesen für die PASI75-Response zu Woche 12 und die IGA-mod-0/1-Response zu Woche 12 lauteten: Secukinumab (in hoher oder niedriger Dosierung) ist Placebo nicht überlegen im Anteil der Patienten mit PASI75-Response zu Woche 12 und mit IGA-mod-0/1-Response zu Woche 12.</p> <p>Der primäre Endpunkt (PASI75-Response und IGA-mod-0/1-Response zu Woche 12) sollte mittels exaktem logistischen Regressionsmodell ausgewertet werden mit folgenden Parametern als Erklärungsvariablen: Behandlungsgruppe, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Alterskategorie und PASI-Score zu Studienbeginn. Falls keine Konvergenz erreicht wurde, konnten die Kovariaten nacheinander aus dem Modell entnommen werden, bis Konvergenz erreicht war, und zwar</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zunächst die kontinuierlichen Kovariaten (z. B. PASI zu Studienbeginn), gefolgt von kategorischen Kovariaten (z. B. Alterskategorie, Körpergewichtskategorie).</p> <p>Odds Ratios wurden für Vergleiche zwischen den Dosisregimen und Placebo berechnet. Zur Anwendung kam das gefittete logistische Regressionsmodell. Basierend auf der exakten Methode wurden Konfidenzintervalle für die Risikodifferenz abgeleitet. Falls bei den Analysen mit multipler Imputation Werte von 0 % oder 100 % in einer der Behandlungsgruppen auftraten, wurden Konfidenzintervalle für die Risikodifferenz und p-Werte aus dem T-Test für die Risikodifferenz im Vergleich mit 0 bereitgestellt. Für die Analysen mit einer Non-Responder-Imputation wurde ein Exakter Fisher-Test vorgenommen und Konfidenzintervalle für die Risikodifferenz wurden geliefert.</p> <p>Wesentlicher sekundärer Endpunkt.</p> <p>Der wesentliche sekundäre Endpunkt war die PASI90-Response zu Woche 12 (für den Vergleich der Überlegenheit der Secukinumab-Dosierungen versus Placebo). Die zweite Variable zur Wirksamkeit war PASI90 zu Woche 12, ebenso definiert wie die Primärvariablen. Sofern nicht anders vermerkt, erfolgte die Analyse auf Basis des FAS. Der „Family-Wise Type I Error“ wurde festgesetzt auf $\alpha = 2,5\%$ (einseitig). Zur Veranschaulichung der hierarchischen Teststrategie wurde der „Graphical Approach of Bretz for Sequentially Rejective Testing Procedures“ (Bretz et al 2009) verwendet. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die mit der abgelehnten Hypothese verbundene Typ-I-Fehlerrate entsprechend eines vorabdefinierten Regelsatzes neu zu verteilen.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <p>PASI75-, PASI90-, PASI100-Response und IGA-mod-0/1-Response im Zeitverlauf:</p> <p>Zusammenfassende Statistiken für PASI75-, PASI90-, PASI100-Response und IGA-mod-0/1-Response sollten in Kontingenztabelle gezeigt werden, enthalten waren absolute und relative Häufigkeiten. Die Konfidenzintervalle für die Responder-Raten sollten aus der exakten Methode abgeleitet werden und auf dieser basieren.</p> <p>Für den jeweiligen PASI75-, PASI90-, PASI100-Response sowie IGA-mod-0/1-Response wurde jedes Secukinumab-Dosisregime mittels exakter logistischer Regression verglichen mit Placebo (nur bis zu Woche 12) sowie mit Etanercept. Die erklärenden Variablen waren dabei die Behandlungsgruppe, die Gewichtskategorie zu Studienbeginn, die Alterskategorie sowie der PASI-Wert zu Studienbeginn.</p> <p>Für die PASI75-, PASI90-, PASI100-Response sowie die IGA-mod-0/1-Response sollten die Placebo-adjustierten Responder-Raten inklusive der 95%-Konfidenzintervalle pro Visite bis zu Woche 12 abgeleitet werden. In ähnlicher Weise sollten die Schätzungen für die Unterschiede in den Responder-Raten für Secukinumab versus Etanercept im Zeitverlauf abgeleitet werden.</p> <p>PASI-Score im Zeitverlauf</p> <p>Zusammenfassende Statistiken wurden für die absoluten PASI-Scores und für die prozentuelle Veränderung seit Studienbeginn für jede Visite und für jede Behandlungsgruppe zur Verfügung gestellt.</p>

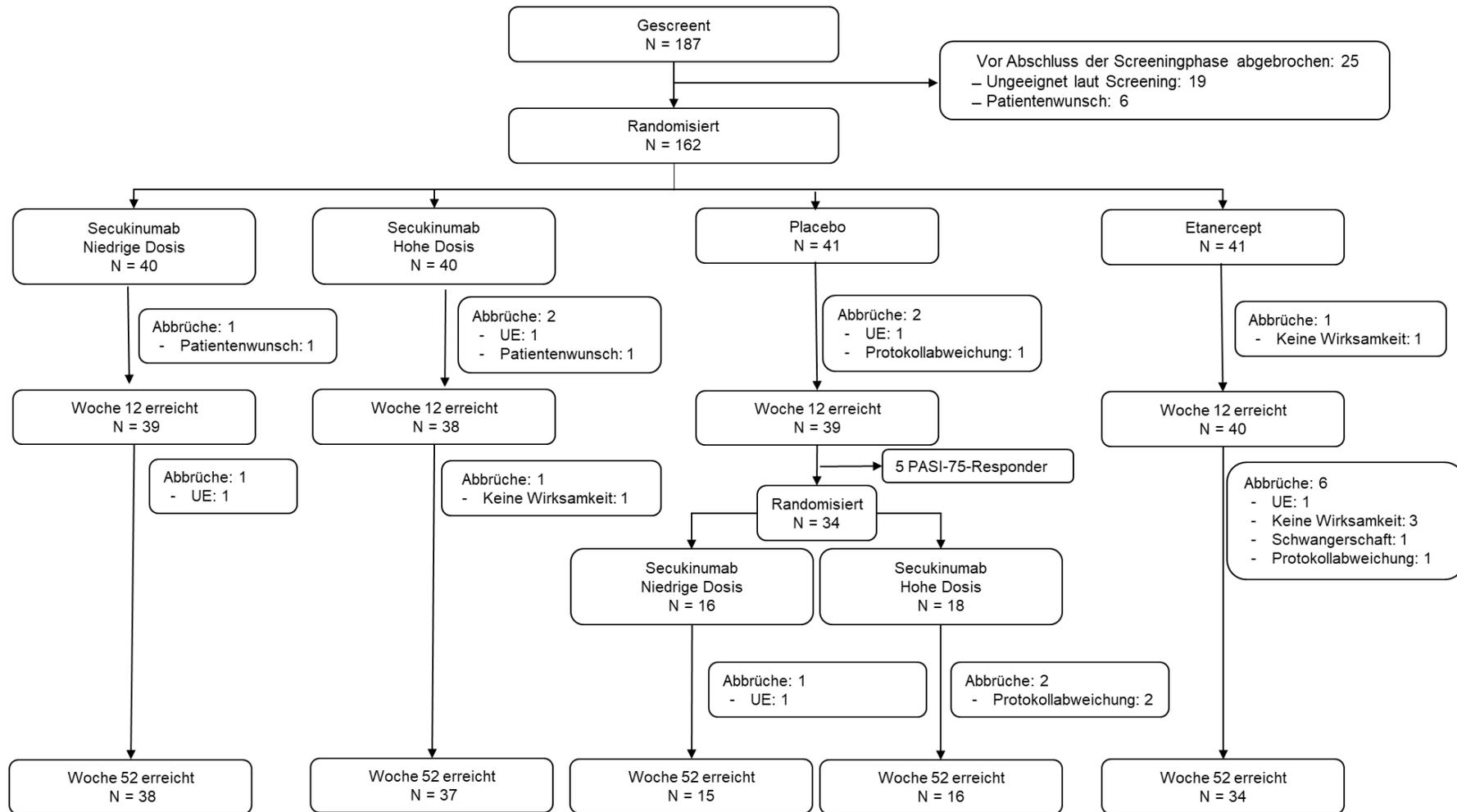
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IGA-mod-Score im Zeitverlauf</p> <p>Für den IGA-mod-2011-Score im Zeitverlauf wurden zusammenfassende Statistiken in Kontingenztabellen zur Verfügung gestellt, und zwar je Visite und je Behandlungsgruppe.</p> <p>Zeit bis zur PASI75-Response (bis zu Woche 12) und Zeit bis zur PASI90-Response bis zu Woche 12).</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Response basierten auf der Anzahl der Patienten in der FAS unter Risiko (Gesamtauswertungspopulation), wobei die Behandlungsgruppe den Nenner liefern sollte. Die Kaplan-Meier-Schätzer der kumulierten Rate sollten für jede Behandlungsgruppe dargestellt werden. Patienten ohne Response sollten zu Woche 12 zensiert werden bzw. als vorzeitige Studienabbrecher gewertet werden.</p> <p>Relapse (Rezidiv)</p> <p>Ein Relapse (Rezidiv) war definiert als 50-prozentige Reduktion der maximal erreichten Verbesserung im PASI seit Studienbeginn.</p> <p>Rebound (Krankheitsverschlechterung)</p> <p>Ein Rebound (Krankheitsverschlechterung) war definiert als Verschlechterung des PASI-Wertes von Studienbeginn um > 125 % oder als unerwünschtes Ereignis mit folgenden Bezeichnungen: „occurrence of rebound psoriasis“ (PT), „pustular psoriasis“ (PT), „erythrodermic psoriasis“ (PT) oder „more inflammatory psoriasis“ (verbatim term), die binnen acht Wochen (≤ 56 Tage) nach Absetzen der Therapie auftreten.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Alle Auswertungen zur Sicherheit wurden im Safety-Set vorgenommen. Zusammengefasst werden sollten nur behandlungsemergente UE (Ereignisse, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten oder Ereignisse, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation vorhanden waren, deren Schwere aber nach der Dosisgabe angestiegen ist, basierend auf dem Preferred Term, und innerhalb des Zeitraums zwischen der letzten Dosisgabe + 84 Tage). Dennoch sollten alle UE in die Auflistung eingehen, zusammen mit Markierungen der behandlungsemergenten UE.</p> <p>UE und SUE sollten für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst werden, und zwar mit Angabe der Anzahl und dem Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, mit UE nach primärer Systemorganklasse, mit UE nach Preferred Term, mit UE nach Schwere sowie mit UE mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation.</p> <p>Gesonderte Zusammenfassungen wurden dargestellt für Todesfälle, SUE sowie für UE, die zum Abbruch oder zur Unterbrechung führten.</p> <p>Außerdem wurde anhand einer SMQ (Standard MedDRA Query) gemäß MedDRA ausgewertet.</p> <p>Die rohe Rate der als wichtig identifizierten und potenziellen Risiken aus dem Case Retrieval Sheet sollte für alle (nicht schweren und schweren) Fälle und für alle schweren Fälle dargestellt werden.</p> <p>Die auf die Expositionszeit adjustierten Werte sollten für die Behandlungsphase dargestellt werden, inklusive aller Daten für alle (nicht schwere und schwere) Fälle und für alle schweren Fälle.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die rohe Inzidenz von behandlungsemergenten UE sollte anhand der SOC und des Preferred Terms (PT) zusammengefasst werden. Konfidenzintervalle für die rohen Raten sollten abgeleitet werden. Weiterhin sollten die an der Expositionszeit adjustierten Inzidenzraten samt 95%-Konfidenzintervallen vorgelegt werden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen sollten wie folgt vorgenommen werden: Die co-primären Endpunkte (PASI75-Response und IGA-mod-0/1-Response zu Woche 12) und der wesentliche sekundäre Endpunkt sollten mittels des logistischen Regressionsmodells ausgewertet werden (wie in der primären Analyse methode beschrieben). Dabei sollten für multiple Variablen Non-Responder-Imputationen anstelle von multiplen Imputationen zur Anwendung kommen. Die Primäranalyse sollte ebenfalls in der Subgruppe der Jugendlichen ausgewertet werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Grafik
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Secukinumab niedrige Dosierung: a) 40; b) 40; c) 40. Secukinumab hohe Dosierung: a) 40; b) 40; c) 40. Placebo: a) 41; b) 41; c) 41. Etanercept: a) 41; b) 41; c) 41.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Grafik
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: 29. September 2015 (Erster Patient, erste Visite). Abschluss der Studie: 7. März 2019 (Letzter Patient, letzte Visite in Woche 24).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Woche 24 ausgewertet. Die Patienten konnten in einer Extensions-Phase weiter beobachtet werden. Die Follow-up-Phase läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



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 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAIN457A2310

Studie: CAIN457A2310

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (20-22)	CSR

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:

Bei der Studie CAIN457A2310 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert via Interactive Response Technology (IRT).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 Gruppenteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert via Interactive Response Technology (IRT). Die Randomisierungsnummer wurde weder dem IRT-Anrufer noch sonstigem Personal des Studienzentrums mitgeteilt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Etanercept-Arm war nur für die Endpunkterheber verblindet. Die Patienten des Etanercept-Arms selbst waren hier nicht verblindet. Die Verblindung galt nur für die beiden Secukinumab-Arme sowie den Placebo-Arm.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Etanercept-Arm war nur für die Endpunkterheber verblindet. Sonstiges Personal des Studienzentrums und der Sponsor waren hier nicht verblindet. Die Verblindung galt nur für die beiden Secukinumab-Arme sowie den Placebo-Arm.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Umstellung der Placebo-Patienten auf Secukinumab nach Woche 12 war, wie zu Beginn der Studie für die primären Secukinumab-Patienten, eine Auftitration mit Secukinumab im wöchentlichen Abstand vorgesehen. Um die Verblindung bei der Umstellung der Patienten während der Studie aufrechtzuerhalten, waren in dieser Zeit auch für Patienten in den beiden primären Secukinumab-Armen zusätzliche Placebo-Injektionen im Auftitrationsschema geplant. Für einen Teil der Patienten in den beiden primären Secukinumab-Armen erfolgte die Medikamentenzuweisung per Interactive Response Technology (IRT) aufgrund eines Programmierfehlers in diesem Zeitraum nicht korrekt. Der Fehler führte dazu, dass insgesamt 36 Patienten der gesamten Studienpopulation (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse A) in den beiden primären Secukinumab-Armen statt der vorgesehenen zusätzlichen drei Placebo-Injektionen (Wochen 13, 14 und 15) irrtümlich Verum-Injektionen erhielten. In der Sensitivitätsanalyse B waren 28 Patienten vom IRT-Fehler betroffen. Patienten des Placebo-Arms und des Etanercept-Arms waren von diesem Fehler nicht betroffen. Gruppenzuteilung und Verblindung blieben von der Protokollverletzung ebenfalls unberührt.

Das Ereignis wurde umgehend nach Bekanntwerden den entsprechenden Gesundheitsbehörden gemeldet. Der zuständige Dienstleister erarbeitete einen Korrekturplan zur Beseitigung der Fehler, der ab dem 21. Juli 2017 in der Studie umgesetzt wurde. Bei den von der kurzzeitigen Überdosierung in den Wochen 13, 14 und 15 betroffenen Kindern und Jugendlichen konnte keine erhöhte Anzahl an UE im weiteren Studienverlauf festgestellt werden (5).

Aus Sicht von Novartis bleiben die interne und externe Validität der Studie CAIN457A2310 trotz der aufgetretenen Protokollverletzung gewährleistet. In die Analyse zur Bewertung des Zusatznutzens wurden daher alle Patienten gemäß dem ITT-Prinzip eingeschlossen. Ein Ausschluss der betroffenen Patienten aus der Analyse würde einen Attrition Bias erzeugen und dem ITT-Prinzip widersprechen. Protokollverletzungen und Studienaustritte könnten bei Nichtberücksichtigung in der Auswertung das Studienergebnis systematisch verzerren. Laut IQWiG sind für eine adäquate ITT-Analyse möglichst alle randomisierten Patienten in der Analyse zu berücksichtigen, „und zwar in der durch die Randomisierung zugeordneten Gruppe, unabhängig von Protokollverletzungen“.

Es ist darüber hinaus unwahrscheinlich, dass die zuvor beschriebene Protokollverletzung einen Einfluss auf den zu analysierenden Auswertungszeitpunkt hat. Die aufgetretene Überdosierung erfolgte in den Wochen 13, 14 und 15. Der zeitliche Abstand zum bewertungsrelevanten Auswertungszeitpunkt von 52 Wochen wird als ausreichend groß eingestuft, um eine Beeinflussung der Behandlungseffekte unwahrscheinlich zu machen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Der Etanercept-Arm war nur einfach verblindet, d.h. die Patienten und behandelnden Ärzte kannten die Identität der Behandlung, aber die Endpunkterheber blieben verblindet. In der Re-Randomisierungsphase der Placebo-Patienten wurden einige Patienten der primären Secukinumab-Arme versehentlich mit drei zusätzlichen Injektionen Secukinumab behandelt. Das Verzerrungspotenzial dieses IRT-Programmierungsfehlers wird aber als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sekundäre Secukinumab-Patienten (nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt) wurden in der Sensitivitätsanalyse A und B mit primären Secukinumab-Patienten gepoolt ausgewertet. Da aber auch die Umstellung der Placebo-Patienten randomisiert erfolgte, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Mortalität* als niedrig bewertet.

Endpunkt: Betroffene Körperoberfläche (BSA)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sekundäre Secukinumab-Patienten (nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt) wurden in den Sensitivitätsanalysen A und B mit primären Secukinumab-Patienten gepoolt ausgewertet. Da aber auch die Umstellung der Placebo-Patienten randomisiert erfolgte, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 Rücklaufquoten liegen zu Woche 52 insgesamt über 70 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Secukinumab-Gruppen und Etanercept liegt unter 15 %. Fehlende Werte wurden durch MMRM bzw. Multiple Imputation ersetzt. Es wird von keiner Verzerrung durch nicht ausreichende Rücklaufquoten ausgegangen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Betroffene Körperoberfläche (BSA)* als niedrig bewertet.

Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sekundäre Secukinumab-Patienten (nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt) wurden in den Sensitivitätsanalysen A und B mit primären Secukinumab-Patienten gepoolt ausgewertet. Da aber auch die Umstellung der Placebo-Patienten randomisiert erfolgte, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 Rücklaufquoten liegen zu Woche 52 insgesamt über 70 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Secukinumab-Gruppen und Etanercept liegt unter 15 %. Fehlende Werte wurden durch MMRM bzw. Multiple Imputation ersetzt. Es wird von keiner Verzerrung durch nicht ausreichende Rücklaufquoten ausgegangen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* als niedrig bewertet.

Endpunkt: IGA mod 2011**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sekundäre Secukinumab-Patienten (nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt) wurden in den Sensitivitätsanalysen A und B mit primären Secukinumab-Patienten gepoolt ausgewertet. Da aber auch die Umstellung der Placebo-Patienten randomisiert erfolgte, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *IGA mod 2011* als niedrig bewertet.

Endpunkt: Children`s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sekundäre Secukinumab-Patienten (nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt) wurden in den Sensitivitätsanalysen A und B mit primären Secukinumab-Patienten gepoolt ausgewertet. Da aber auch die Umstellung der Placebo-Patienten randomisiert erfolgte, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 Rücklaufquoten liegen zu Woche 52 insgesamt über 70 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Secukinumab-Gruppen und Etanercept liegt unter 15 %. Fehlende Werte wurden durch MMRM bzw. Multiple Imputation ersetzt. Es wird von keiner Verzerrung durch nicht ausreichende Rücklaufquoten ausgegangen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Children`s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)* als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sekundäre Secukinumab-Patienten (nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt) wurden in den Sensitivitätsanalysen A und B mit primären Secukinumab-Patienten gepoolt ausgewertet. Da aber auch die Umstellung der Placebo-Patienten randomisiert erfolgte, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* als niedrig bewertet.

Endpunkt: *Entwicklungsstatus***1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sekundäre Secukinumab-Patienten (nach Woche 12 von Placebo auf Secukinumab umgestellt) wurden in den Sensitivitätsanalysen A und B mit primären Secukinumab-Patienten gepoolt ausgewertet. Da aber auch die Umstellung der Placebo-Patienten randomisiert erfolgte, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Entwicklungsstatus* als niedrig bewertet.

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*

- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:

- Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
- 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:
